

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 904**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/97** (2007.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012 PCT/AT2012/050200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13090965**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12816646 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2797579**

54 Título: **Composición que contiene anticuerpos contra gluten y taninos**

30 Prioridad:

**19.12.2011 AT 500102011**

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

**06.02.2019**

73 Titular/es:

**STADA ARZNEIMITTEL AG (100.0%)**

**Stadastrasse 2-18**

**61118 Bad Vilbel, DE**

72 Inventor/es:

**MISSBICHLER, ALBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 698 904 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 contiene anticuerpos contra gluten y taninos

La presente invención se refiere una composición para el tratamiento de enfermedades en el tracto intestinal que son causados por gluten y sustancias relacionadas.

- 5 Los procesos inflamatorios en el tracto intestinal pueden tener diversas causas; en la mayoría de los casos son difíciles de diagnosticar y son aún más difíciles de tratar. En los últimos años, el diagnóstico de las llamadas intolerancias a los alimentos ha recibido de manera creciente un valor importante en el campo de la medicina y, por lo tanto, también ha proporcionado nuevos conocimientos para identificar las causas de procesos inflamatorios en la zona de los intestinos.
- 10 Muchas personas también desarrollan una intolerancia frente a la histamina y a otras aminas biogénicas. En este caso, el desempeño de la enzima diaminoxidasa no es suficiente para degradar de manera eficiente las aminas biogénicas ingeridas con el alimento. En consecuencia, la histamina excesiva llega a la sangre. Normalmente, aquellos afectados desarrollan jaquecas, diarrea, flatulencia desagradable y otros síntomas similares a una alergia después de consumir determinados alimentos.
- 15 La intolerancia al gluten, también llamada enfermedad celíaca, es muy compleja. Esta enfermedad es una combinación compleja de un trastorno de absorción y reacción autoinmune interactiva del cuerpo que también requiere parcialmente una disposición genética de HLA, más precisamente el serotipo HLA-DQ2 o DQ8. Hasta ahora no es claro por qué la mayor parte de la población que tiene esta predisposición genética desarrolla un mecanismo de tolerancia. En la actualidad, en la bibliografía puede encontrarse una gran cantidad de definiciones de cuadros clínicos que son provocados por gluten y/o gliadina. Estos comprenden, entre otros:
- 20 Enfermedad celíaca asintomática (también enfermedad celíaca silente): no hay síntomas en presencia o abstinencia de gluten; presencia de anticuerpos; riesgo incrementado de un desencadenamiento de enfermedad celíaca severa.
- Enfermedad celíaca clásica: síntomas clásicos de mala absorción; diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, retraso en el desarrollo. Generalmente diagnosticada en niños.
- 25 Enfermedad celíaca subclínica: tiende a síntomas no específicos tales como deficiencia de hierro, disfunciones hepáticas; eventualmente se presentan en resultados de biopsia.
- Enfermedad celíaca sintomática: síntomas gastrointestinales/extraintestinales cuando se consume gluten; amplio espectro de síntomas.
- 30 Enfermedad celíaca refractaria (RCD): mala absorción y atrofia vellosa después de más de 12 meses de una dieta estricta libre de gluten. Serología generalmente negativa; la serología positiva también indica errores en la dieta. RCD tipo I: fenotipo normal de los linfocitos interepiteliales. RCD tipo II: expansión clonal descontrolada de linfocitos interepiteliales, precursor del linfoma asociado con enteropatía.
- Enfermedad celíaca latente: serología positiva sin anomalías histológicas del intestino delgado de la mucosa del intestino delgado que cambian respuesta a la administración de gluten o enfermedad celíaca no diagnosticada o desviaciones morfológicas de la mucosa del intestino delgado sin serología notable.
- 35 Enfermedad celíaca potencial: serología positiva, sin atrofia vellosa.
- Autoinmunidad por enfermedad celíaca: serología positiva caracterizada por niveles elevados de tTG ("tissue transglutaminase"; transglutaminasa de tejido) o EMA ("Endomysial components of antibodies") a un mínimo de 2 momentos de medición.
- 40 Intolerancia al gluten: sinónimo de enfermedad celíaca o una enfermedad similar a la celíaca no específica que responde a una dieta libre de gluten.
- Sensibilidad a gluten no celíaca (NCGS): término general para síntomas inmunológicos, morfológicos u otros que (pueden presentarse) se presentan conjuntamente con la ingestión de gluten la inmunidad innata se activa, pero la serología negativa y no hay atrofia vellosa. Esta es una alergia local al gluten sólo con secreción local de IgE.
- 45 Trastornos asociados con gluten: ataxia de gluten, enfermedad de Dühring (dermatitis herpetiformis).
- La alergia a gluten ("alergia a la harina") es completamente diferente desde el punto de vista bioquímico-fisiológico. Esta es una alergia clásica al gluten mediada por IgE, donde la sensibilización de los pulmones se efectúa generalmente por el polvo de la harina.

La reacción inmune no alérgica de la enfermedad celíaca es causada principalmente por fracciones de proteínas solubles en alcohol (llamadas prolaminas) de trigo (gliadina), centeno (secalina), cebada (hordeina) y avena (avenina) y sus fragmentos después de ingestión péptica-trípica en el estómago.

5 La totalidad de estas proteínas se designan en lo sucesivo como proteínas asociadas a gluten ("gluten related proteins"). Estas proteínas inducen in vitro e in vivo, de manera reproducible, el espectro inmunológico de reacción de la enfermedad celíaca. Contienen de manera característica "repeticiones de aminoácidos" que se componen de prolina y glutamina. A manera de ejemplo pueden mencionarse los péptidos típicos:  $\alpha$ -gliadina: LQLQPF(PQPLPY)<sub>3</sub>PQPQPF;  $\gamma$ -gliadina: FLQPQPF(PQQ)<sub>2</sub>PY(PQQ)<sub>2</sub>PFPQ; LMW-glutenina: QQQQPPFSQQQSPFSQQQQ; HMW-glutenina: (GYPTSPQQ)<sub>n</sub>. Desencadenantes fundamentales de todo el proceso fisiológico de la enfermedad celíaca es el paso del gluten no digerido en el estómago a través de la capa de células epiteliales del intestino delgado a la lámina detrás del mismo.

15 La publicación US 2011/0008362 A1 se refiere al uso de anticuerpos dirigidos contra gluten para el tratamiento y la prevención de enfermedades que se encuentran en conexión con enfermedad celíaca. Estos anticuerpos se preparan en huevos de gallina, en cuyo caso la yema de huevo que comprende estos anticuerpos puede transformarse antes de la administración a un alimento. Según la figura 1 de la publicación US 2011/0008362 A1, la yema de huevo que comprende anticuerpos se mezcla con harina de trigo y después puedes seguir transformándose en un pan que contiene anticuerpos anti-gluten.

20 El objetivo de la presente invención es proporcionar agentes que reduzcan o mitiguen los procesos inflamatorios o inmunológicos en el tracto intestinal que son causados por una o varias proteínas asociadas a gluten ("gluten related proteins").

25 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición para usar para el tratamiento de una enfermedad del tracto intestinal que es causada por una proteína asociada a gluten, la cual comprende al menos un medio que se enlaza a la proteína asociada a gluten, caracterizada porque la composición simultáneamente o máximo en el transcurso de 60 (preferentemente 50, aún más preferiblemente 40, aún más preferiblemente 30) minutos después de la administración oral de al menos un camino en una cantidad de 100 a 10000 mg es administrada a un paciente por vía oral, en cuyo caso el al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten es un fragmento de anticuerpo, una aptámero y/o una DARPina ("Designed Ankyrin Repeat Proteins") o un receptor específico dirigido contra la proteína asociada a gluten. De acuerdo con la invención, el objetivo se logra mediante la combinación de dos agentes que se introducen por vía oral en una sucesión temporal. La presente invención representa por primera vez una combinación funcional de dos modos de acción fundamentalmente diferentes. Primero se estabiliza la mucosa intestinal con ayuda de taninos y se reduce mucho la reabsorción de sustancias potencialmente tóxicas. Al mismo tiempo o inmediatamente a continuación, las sustancias tóxicas y/o los mediadores se enlazan por medio de aductores específicos y, por lo tanto, se retiran del proceso de absorción fisiológica.

35 Un objetivo, o sea el enlazamiento o enmascaramiento de las proteínas asociadas a gluten ("gluten related proteins"), se logra según la invención mediante anticuerpos específicos, fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, cadenas ligeras, sitios de enlace específicos de antígeno y similares), aptámeros, DARPINas u otras estructuras de proteínas de enlazamiento específicas adecuadas que son conocidas por el especialista. La preparación de estas sustancias enmascarantes puede adaptarse al estado de la técnica respectivo y optimizarse.

40 Se prefieren anticuerpos o sus fragmentos que son secretados a la yema de huevo por las gallinas ponedoras después de la inmunización con un antígeno deseado. Estas inmunoglobulinas (IgY) son similares en su estructura a las inmunoglobulinas IgG e IgE de mamíferos, aunque no interactúan con el sistema inmunitario de los mamíferos debido a la ausencia de dominios FC.

45 Puesto que los anticuerpos tienen que introducirse al intestino en una forma bioactiva natural, se recomiendan preferentemente IgY de las yemas de huevo puesto que aquí puede excluirse una interacción con los receptores de FC de células inmunes, factor reumatoide, así como del sistema de complemento. Este enfoque de IgY específico frente a gluten ya se había realizado (véase, por ejemplo, la publicación US 2011/0008362). De manera alternativa a las IgY también pueden emplearse de manera natural anticuerpos policlonales o monoclonales o sus fragmentos si estos han sido modificados y se han hecho tolerantes para los humanos mediante procedimientos que corresponden al estado de la técnica. Otros anticuerpos en el sentido de la invención pueden obtenerse de reptiles o de la sangre de peces pulmonados. En el sentido de la invención también se prefiere el empleo de los aptámeros que reconocen especialmente aquellos epítomos que causan o controlan las reacciones no deseadas en la zona del estómago-intestino. El desarrollo y la caracterización de estos aptámeros son conocidos por el especialista.

55 El concepto "proteínas asociadas a gluten" ("gluten related proteins"), como se usa aquí, comprende gliadina, secalina, hordeina y avenina y sus fragmentos después de la digestión péptica-trípica en el estómago, en cuyo caso particularmente se prefiere la gliadina y sus fragmentos. Por lo tanto, como sinónimo para "proteínas asociadas a gluten" pueden usarse "gliadina, secalina, hordeina y avenina y sus fragmentos después de la digestión péptica-trípica en el estómago", "gliadina, secalina, hordeina y avenina y fragmentos preparados de las mismas mediante pepsina y/o tripsina" o "gliadina, secalina, hordeina, avenina y fragmentos de las mismas". En el sentido de la presente invención, los fragmentos se componen de 5 a 100, de preferencia 10 a 50 aminoácidos.

Los taninos cumplen el objetivo de estabilización de la mucosa intestinal. Los taninos representan una gran familia de sustancias polifenólicas relacionadas, las cuales están presentes en plantas superiores y algas. Éstas son macromoléculas ramificadas según el principio de bloque de construcción las cuales comparten ciertas propiedades físicoquímicas: hidrosolubilidad y la capacidad de adicionarse a proteínas y reticularlas, la formación de precipitados con alcaloides, así como el enlazamiento de complejos quelatos con sales de Fe<sup>III</sup>. Según la invención pueden emplearse diferentes taninos, incluso en forma mezclada, para estabilizar las mucosas. Se emplean preferiblemente taninos de los tipos de taninos de catecol, taninos, taninos Lamiáceas o taninos de algas. Las fuentes para taninos son, por ejemplo: gallarita (*Gallae*); hojas de hamamelis (*Hamamelidis folium*); hojas de nogal (*Juglandis folium*); corteza de roble (*Quercus cortex*); raíz de *Krameria lappacea* (*Ratanhiae radix*); raíz de *Potentilla erecta* (*Tormentillae rhizoma*); arándanos (*Myrtilli fructus*); catechu; *Rubus fruticosus*; *Potentilla anserina*; *Fragaria vesca*; *Agrimonia eupatoria*; *Alchemilla xanthochlora*; *Plantago major*; *Plantago lanceolata*, *Rosa gallica*; *Sanguisorba officinalis* o también semillas de dátiles, uvas, etc. Según la invención, opcionalmente también pueden emplearse taninos sintéticos como, por ejemplo, polímeros de acrilatos, poliuretanos, isocianatos, derivados de aldehídos, pero también sales de sustancias minerales como, por ejemplo: alúminas, sales de cromo o sales de zirconio.

Según una forma particularmente preferida de realización, el al menos un tanino se selecciona del grupo que se compone de taninos de catecol, taninos, taninos de Lamiáceas y taninos de algas.

La capacidad de reticular proteína se basa en una adición no específica de las estructuras fenólicas, así como también la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo del camino y las cadenas laterales de aminoácidos polares. La adición de los taninos conduce a un plegado y, en una concentración suficiente, al reticulado de las proteínas.

De manera particularmente preferida se emplean los taninos después de precipitarse previamente con la proteína en una proporción de 20:80 [taninos: proteína]; preferiblemente 35:65, de modo particularmente preferido 50:50 (por ejemplo, poniendo en contacto el camino con la proteína/polipéptido). Como proteína pueden emplearse generalmente proteínas con una masa molecular entre 50 kDa y 500 kDa.

De manera sorprendente puede lograrse un efecto doble precipitando previamente el tanino con un anticuerpo o una proteína de enlazamiento: la macromolécula resultante combina la capacidad de entrecruzamiento de la mucosa intestinal con la capacidad simultánea de enlazar antígenos tóxicos y sustancias y de reducir su biodisponibilidad. De modo muy particular se prefiere, por lo tanto, el empleo de estructuras de proteínas de enlace que se precipiten previamente con un tanino en la proporción 20:80 [tanino:proteína]; preferiblemente 35:65, de modo particularmente preferible 50:50.

Por lo tanto, la invención según la invención para la aplicación comprende preferentemente además al menos un tanino con el objetivo de tratamiento de procesos inmunológicos inflamatorios o no alérgicos, los cuales son causados por una o varias de las proteínas asociadas a gluten ("gluten related proteins") en el tracto intestinal.

Adicionalmente, aparte de la sustancia para enlazamiento o enmascaramiento de las proteínas asociadas a gluten ("gluten related proteins") y el tanino, también pueden administrarse microorganismos bioactivos que apoyan la degradación de estas sustancias tóxicas y/o mediadores y, por lo tanto, suprimir otros procesos potenciales patológicos.

En otra variante de la composición según la invención para la aplicación, las sustancias tóxicas, péptidos o antígenos o mediadores, enlazados específicamente, que han discurrido por el intestino con el bolo alimenticio, pueden degradarse completamente a continuación proporcionando proteasas bacterianas especiales. En el caso de enfermedad celíaca, la enzima elegida es la prolilendopeptidasa (PEP; EC 3.4.21.26) que se encuentra presente en todos los seres vivos. Esta puede degradar péptidos que resulten de gluten y gliadina como única enzima hasta cierta medida. PEP se presenta primariamente como enzima intracelular; algunos microorganismos, por ejemplo, *Flavobacterium meningosepticum*, *A. niger*, así como diversos lactobacilos, también son capaces de secretar esta enzima. Otros microorganismos adecuados para la invención son, entre otros, bacterias de la cavidad bucal humana, por ejemplo, fusobacterias o actinomicetos.

La administración de las estructuras de proteína de enlazamiento y taninos se efectúa preferentemente a un intervalo definido de tiempo: primero, la preparación de tanino se administra por vía oral en un lapso de tiempo de 0 a 60 minutos, preferiblemente 10 a 40 minutos, de modo particularmente preferido de 15 a 30 minutos antes de ingerir el alimento que contiene gluten.

De acuerdo con una forma preferida de realización de la presente invención, el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo, el aptámero y/o la DARpina se dirigen contra gliadina y/o fragmentos de la misma, principalmente contra gliadina disociada de manera triptica y/o péptica, o metabolitos fisiológicamente equivalentes de gluten o fracciones de gluten.

El al menos un anticuerpo es preferiblemente de origen recombinante.

De acuerdo con otra forma preferida de realización de la presente invención, el al menos un anticuerpo es un anticuerpo policlonal de mamíferos, anticuerpo policlonal de origen aviar, un anticuerpo de reptiles, un anticuerpo monoclonal un anticuerpo de la sangre de peces pulmonados.

5 Según una forma preferida de realización de la presente invención, la composición según la invención para la aplicación comprende células eucariotas y/o procariotas, que son capaces de reducir y/o suprimir procesos inflamatorios en el estómago y/o tracto intestinal, en cuyo caso las células eucariotas y/o procariotas se seleccionan del grupo compuesto por *Flavobacterium* sp, *Lactobacillus* sp, *Aspergillus* sp y *Bifidobacterium* sp.

10 Estas células son preferentemente capaces de secretar providencias (como, por ejemplo, enzimas) que son capaces de reducir o de suprimir procesos inflamatorios en el tracto intestinal los cuales son responsables de la formación de una enfermedad inflamatoria.

15 Según una forma particularmente preferida, la composición que comprende al menos un tanino para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del tracto intestinal, se administra en combinación con al menos un segundo agente para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria de extracto intestinal, en cuyo caso el al menos un segundo agente comprende al menos una proteína o un polipéptido que enlaza (activamente) al menos una sustancia que induce o media en la enfermedad inflamatoria que comprende células eucariotas y/o procariotas que son capaces de reducir y/o suprimir procesos inflamatorios en el estómago y/o en el tracto intestinal. Es decir que la composición que comprende al menos un tanino se administra en combinación con una composición que comprende al menos una proteína o un polipéptido y una composición que comprende células eucariotas y/o procariotas, ambas como se han definido antes. Las dos composiciones mencionadas de último pueden proporcionarse para administración en una o al menos en dos formas de dosificación individuales.

20 Según una forma preferida de la presente invención, las células eucariotas y/o procariotas se seleccionan del grupo que se compone de *Flavobacterium* sp, *Lactobacillus* sp, *Aspergillus* sp y *Bifidobacterium* sp.

El al menos un tanino se precipita previamente de preferencia con al menos una proteína.

25 Según otra forma preferida de realización de la presente invención, el al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten y el al menos un tanino se encuentran presentes en una formulación para la liberación controlada en el estómago y/o el tracto intestinal, de preferencia en el tracto intestinal.

30 El especialista conoce agentes para formular principios activos que permiten preparar una composición que presenta la propiedad de liberar los principios activos incorporados a la composición en determinadas condiciones. En farmacia este tipo de agentes se emplean para liberar los principios activos exclusivamente en el tracto intestinal, por ejemplo. Esto tiene la ventaja de que los principios activos pueden pasar de modo gastro-resistente por el estómago al intestino.

35 El término "formulación para la liberación controlada" comprende no solamente formas de dosificación o formulaciones gastro-resistentes, sino también una "liberación retrasada" (delayed release) para la liberación en el intestino, con retardo en el tiempo, de recubrimientos poliméricos que son azúcar-degradables para la liberación en el intestino grueso, recubrimiento como barrera de gel para la liberación dirigida a un objetivo en el intestino dependiendo del grosor de la barrera, recubrimientos hidrosolubles con agentes formadores de poros que retrasan la liberación dependiendo del tamaño de poro y de la cantidad, recubrimientos sensibles al pH para la liberación de manera correspondiente a los gradientes fisiológicos de pH, recubrimientos bioadherentes (quitosán, poliacrilatos) que interactúan con la mucosa y retienen la forma medicamentosa, formas medicamentosas flotantes para la liberación en el estómago debido a que la inflamación ocurre en el estómago y se impide el paso a través del píloro, se transforman en pellas de menos de 1 a 3 mm para un paso rápido de los ingredientes activos a través del píloro y se transfieren al intestino.

40 De acuerdo con la invención, ha probado ser particularmente ventajoso que los taninos se administran antes que la composición que comprende el al menos un agente que enlaza la proteína asociada a gluten, ya que de esta manera la humectación de la mucosa, principalmente la mucosa intestinal, con los taninos empleados según la invención se efectúa antes de la entrada de los agentes antes mencionados. De esta manera se hace posible estabilizar primero la mucosa, después de lo cual se administran los ingredientes activos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria.

45 La composición que comprende al menos un tanino se administra, por lo tanto, al menos uno, de preferencia al menos cinco, más preferiblemente al menos 10, y de la manera más preferida al menos 20 minutos antes del al menos un agente para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria del tracto intestinal.

Según una forma preferida de la presente invención, el al menos un tanino se administra en una cantidad de 10 a 10000 mg, preferentemente de 20 a 5000 mg, todavía más preferiblemente de 50 a 2500 mg, de modo particularmente preferido de 100 a 2000 mg.

55 Según otra forma preferida de la presente invención, la al menos una proteína o el al menos un péptido, que se enlazan al menos una sustancia (por ejemplo, antígeno), que induce o media en la intolerancia al gluten, se

administran en una cantidad de 1 a 100000 mg, de preferencia de 5 a 50.000 mg, aún más preferiblemente de 10 a 20.000 mg, de modo particularmente preferido de 15 a 15.000 mg.

Según una forma particularmente preferida de realización de la presente invención, las células eucariotas y/o procariotas se administran en una cantidad de  $10^9$  a  $10^{14}$ , preferentemente de  $10^{10}$  a  $10^{13}$ .

5 La administración de las estructuras de proteínas de enlazamiento y de los taninos que se emplean según la invención se efectúa según la invención en un intervalo de tiempo definido: primero, la preparación de tanino se administra por vía oral en un lapso de 0 - 60 min, preferiblemente 10 a 40 min, de modo particularmente preferido 15 a 30 min antes de ingerir el alimento que contiene gluten.

10 Al administrar por vía oral las composiciones según la invención, estas se formulan de manera correspondiente (por ejemplo, de modo gastro-resistente).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit para usar para el tratamiento de una enfermedad del tracto intestinal que es causada por una proteína asociada a gluten, el cual comprende al menos un recipiente con al menos un tanino, en cuyo caso el tanino se administra por vía oral, y al menos otro recipiente con una composición, en cuyo caso la composición comprende al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten, donde el al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, una aptámero y/o una DARpina ("Designed Ankyrin Repeat Proteins") o un receptor específico dirigidos contra la proteína asociada a gluten, donde la composición se administra por vía oral.

20 Según una forma preferida de realización de la presente invención, el kit comprende composiciones como se han definido antes y se emplea para los propósitos antes descritos y se administra de la manera descrita antes.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición para aplicar en el tratamiento de una enfermedad del tracto intestinal que es causada por una proteína asociada a gluten, que comprende al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten, **caracterizada porque** la composición se administra por vía oral simultáneamente, o máximo en el transcurso de 60 minutos después de la administración oral de al menos un tanino en una cantidad de 100 a 10000 mg a un paciente, siendo el al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un aptámero y/o una DARpina ("*Designed Ankyrin Repeat Proteins*") o un receptor específico dirigidos contra la proteína asociada a gluten.
2. Composición para la aplicación según la reivindicación 1, **caracterizada porque** la enfermedad del tracto intestinal que es causada por una o varias proteínas asociadas a gluten es enfermedad celíaca.
3. Composición para la aplicación según la reivindicación 2, **caracterizada porque** la enfermedad celíaca se selecciona del grupo compuesto por enfermedad celíaca asintomática, enfermedad celíaca clásica, enfermedad celíaca subclínica, enfermedad celíaca sintomática, enfermedad celíaca refractaria, enfermedad celíaca latente, enfermedad celíaca potencial, Celiac Disease Autoimmunity (autoinmunidad por enfermedad celíaca), intolerancia al gluten, sensibilidad al gluten no celíaca y trastornos asociados a gluten.
4. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** la proteína asociada a gluten se selecciona del grupo compuesto por gliadina, secalina, hordeína, avenina y fragmentos de las mismas.
5. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la proteína asociada a gluten es gliadina o un fragmento de la misma.
6. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** el al menos un anticuerpo es un anticuerpo policlonal de mamíferos, un anticuerpo policlonal de origen aviar, un anticuerpo de reptiles, un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo de la sangre de peces pulmonados.
7. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** la composición comprende células eucariotas y/o procariotas que son capaces de reducir y/o suprimir procesos inflamatorios en el estómago y/o en el tracto intestinal; seleccionándose las células eucariotas y/o procariotas del grupo compuesto por *Flavobacterium* sp, *Lactobacillus* sp, *Aspergillus* sp y *Bifidobacterium* sp.
8. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada porque** el al menos un tanino se selecciona del grupo compuesto por taninos de catecol, taninos, taninos de Lamiáceas y taninos de algas.
9. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada porque** el al menos un tanino es precipitado previamente con al menos una proteína.
10. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada porque:**  
 el al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten y el al menos un tanino se encuentran presentes en una formulación para la liberación controlada en el estómago y/o en el tracto intestinal, preferentemente el tracto intestinal; y/o el al menos un tanino se administra al menos uno, de preferencia al menos cinco, más preferiblemente al menos diez, de la manera más preferible al menos 20 minutos antes que la composición que comprende el al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten; y/o el al menos un tanino se administra en una cantidad de 100 a 5000 mg, todavía más preferiblemente de 100 a 2500 mg, de modo particularmente preferido de 500 a 2000 mg; y/o el agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten se administra en una cantidad de 200 a 100000 mg, preferentemente de 200 a 50.000 mg, todavía más preferiblemente de 200 a 20.000 mg, de modo particularmente preferido de 500 a 15.000 mg.
11. Composición para la aplicación según una de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizada porque** las células eucariotas y/o procariotas se administran en una cantidad de  $10^9$  a  $10^{14}$ , preferentemente de  $10^{10}$  a  $10^{13}$ .
12. Kit para la aplicación en el tratamiento de una enfermedad del tracto intestinal que es causada por una proteína asociada a gluten, que comprende al menos un recipiente con al menos un tanino, administrándose el tanino por vía oral, y al menos otro recipiente con una composición, comprendiendo la composición al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten, en donde el al menos un agente que se enlaza a la proteína asociada a gluten es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un aptámero y/o una DARpina ("*Designed Ankyrin Repeat Proteins*") o un receptor específico dirigidos contra la proteína asociada a gluten, administrándose la composición por vía oral.