

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 333**

51 Int. Cl.:

A61K 35/744 (2015.01)

A61K 35/745 (2015.01)

A61K 35/747 (2015.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012 PCT/US2012/041697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12170915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012 E 12796855 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2776048**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen Pediococcus y métodos para reducir los síntomas de síndromes gastroenterológicos**

30 Prioridad:

10.06.2011 US 201113067582

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

19.05.2020

73 Titular/es:

**PROTHERA, INC. (100.0%)
10439 Double R Blvd.
Reno, Nevada 89521-8905, US**

72 Inventor/es:

OLMSTEAD, STEPHEN, F.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 761 333 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

Composiciones farmacéuticas que contienen *Pediococcus* y métodos para reducir los síntomas de síndromes gastroenterológicos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere, en general, a nuevos microorganismos probióticos y sus usos terapéuticos. Además, esta invención se refiere a una composición profiláctica y terapéutica que comprende los mismos para contribuir de muchas maneras probióticas a la salud general del hospedador y mejorar y tratar al menos un síntoma del síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, o gastritis en un mamífero que lo necesita.

Antecedentes de la invención

- 10 Los trastornos que implican funcionamiento anormal del tracto gastrointestinal afligen a grandes segmentos de la población mundial. El más prevalente de los trastornos funcionales en ausencia de anomalías estructurales es el síndrome de intestino irritable (IBS). Las enfermedades gastrointestinales inflamatorias más comunes son enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, que incluye enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis indeterminada) y gastritis. Estas condiciones afectan profundamente a la calidad de vida de quienes las sufren, e incurrir en costes económicos importantes (Engel & Neurath, 2010; Loftus *et al.*, 2000; Longstreth *et al.*, 2006; Madden & Hunter; Salonen *et al.*, 2010). Se estima que el IBS afecta a 5 millones de Americanos. El IBS se caracteriza por síntomas recurrentes de dolor abdominal, hinchamiento, y función alterada del intestino en ausencia de anomalías estructurales. La IBD afecta a entre 2 y 6% de los americanos. La IBD se caracteriza por síntomas frecuentes y progresivos de dolor abdominal, diarrea, hemorragia rectal, y pérdida de peso. Se estima que la gastritis afecta a 4,5 millones de personas en los Estados Unidos. La gastritis implica una inflamación crónica del estómago, que conduce a dolor en la parte superior del abdomen y náusea. La gastritis es también la causa principal de insuficiencia adquirida de la barrera del ácido gástrico, que da como resultado el desarrollo de úlceras duodenales y gástricas y cáncer de estómago en los pacientes con infección por *H. pylori*.

- 25 Hoy en día hay evidencia de que estos trastornos complejos tienen algo en común: un desequilibrio (disbiosis) entre los organismos gastrointestinales protectores y dañinos, aun cuando no puede identificarse patógeno específico alguno (Blaser, 1998; Bullock *et al.*, 2004; Collins *et al.*, 2009; Corthesy *et al.*, 2007; Lin, 2004; Ott *et al.*, 2004; Pimental *et al.*, 2011; Salonen, *et al.*, 2010). El papel de la disbiosis en estas enfermedades proporciona la base racional para el uso de agentes tales como antibióticos, que alteran la composición microbiana del tracto GI. Sin embargo, el uso de antibióticos ha estado ligado a efectos secundarios graves, complicaciones, y resistencia bacteriana (Engel & Neurath, 2010; Grundmann *et al.*, 2010). Además, las terapias antimicrobianas proporcionan resultados inferiores comparadas con las terapias antimicrobianas para otras enfermedades infecciosas comunes (Camilleri & Tack, 2010; Rimbara *et al.*, 2011).

- 35 El IBS se clasifica como un trastorno funcional porque no existe signo alguno de enfermedad cuando se examinan el intestino delgado y el colon. El IBS se caracteriza por síntomas recurrentes de dolor abdominal, hinchamiento, y función intestinal alterada en ausencia de anomalías estructurales (véase Brandt *et al.*, 2009; Chang & Talley, 2010; Grundman *et al.*, 2010). Conforme a los criterios Roma II, quienes sufren IBS pueden agruparse en tres subtipos sintomáticos basados en la forma de las heces, la frecuencia de las deposiciones y los síntomas defecatorios: predominio de diarrea (IBS-D), predominio de estreñimiento ((IBS-C), y subtipo mixto (IBS-M) con episodios alternantes tanto de diarrea como de estreñimiento. Más recientemente, se han publicado los criterios Roma III, que ponen el foco en la forma de las heces más que en la frecuencia de defecación (Longstreth *et al.*, 2006). Las aberraciones fisiológicas más importantes en IBS incluyen hipersensibilidad visceral, motilidad anormal del intestino y disfunción del sistema nervioso autónomo, cuyas interacciones se sugiere que hacen la función intestinal sensible a numerosos factores exógenos y endógenos, tales como la microbiota GI, la dieta y factores psicosociales.

- 45 Se ha observado también la presencia de inflamación de nivel bajo en la mucosa GI de los pacientes de IBS. Varios estudios han examinado la flora fecal de los pacientes de IBS y han encontrado una disminución en *Escherichia coli*, lactobacilos, y bifidobacterias y un aumento en microorganismos aerobios en comparación con individuos voluntarios sanos (Jonkers & Stockbrugger, 2007; Madden & Hunter, 2002; Salonen *et al.*, 2010).

- 50 La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es una afección inflamatoria crónica que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Longstreth *et al.*, 2006; Engel & Neurath, 2010; Loftus *et al.*, 2000). Las causas de la IBD no se conocen, pero una teoría principal sugiere que algún agente, quizás un virus o bacteria, altera la respuesta inmune del organismo, desencadenando una reacción inflamatoria en la pared intestinal. La enfermedad de Crohn afecta más comúnmente al intestino delgado y/o el colon, mientras que la colitis ulcerosa afecta al intestino grueso, principalmente a la región sigmoidea/rectal del intestino grueso. La diagnosis de IBD es sugerida por los síntomas de dolor abdominal, hemorragia rectal, y diarrea. La diagnosis última está basada en una combinación de historia, hallazgos endoscópicos, rasgos histológicos, y estudios de heces negativos respecto a agentes infecciosos (Silverberg *et al.*, 2005). Los casos que no pueden diagnosticarse como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn se conocen como colitis indeterminada. No se ha descrito todavía ningún microorganismo específico como posible factor causal en la IBD. Sin embargo, se

ha observado un cambio en la composición bacteriana tanto de la microbiota fecal como de la mucosa (Ott et al., 2004).

5 La gastritis implica una inflamación crónica del estómago y el duodeno que está asociada típicamente con infección de *H. pylori*. Los síntomas más comunes son dolor en la parte superior del abdomen y náusea; otros síntomas son indigestión, hinchamiento abdominal, náusea, y vómitos. La gastritis puede estar asociada con anemia perniciosa. Las principales causas agudas de la gastritis son consumo excesivo de alcohol o uso prolongado de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (conocidos también como AINE), tales como aspirina o ibuprofeno. La gastritis puede desarrollarse después de cirugía mayor, lesión traumática, quemaduras, infecciones graves, cirugía de pérdida de peso que implica aplicación de fajas o reconstrucción del tracto digestivo, reflujo crónico de bilis, estrés, y ciertos trastornos autoinmunes. Para diagnosticar la gastritis pueden utilizarse gastroscopia, un test en sangre, test de urea en el aliento, y/o test de heces (Sepúlveda & Patil, 2010).

15 El tratamiento estándar para la gastritis ha sido una "terapia triple" de una semana, consistente en inhibidores de la bomba de protones y los antibióticos claritromicina y amoxicilina, pero la aparición de resistencia a los fármacos ha puesto en compromiso el uso de este régimen (Camilleri & Tack, 2010; Rimbara et al., 2011). Para tratar la gastritis, se han utilizado los antibióticos ciprofloxacino y metronidazol, pero los efectos secundarios de estos antibióticos limitan su uso (Engel & Neurath, 2010; Grundman et al., 2010). Un antibiótico más reciente, rifaximina, puede ser más eficaz que los fármacos anteriores (Pimental et al., 2010), pero actualmente está aprobado sólo para el tratamiento de la diarrea de los viajeros. La IBD se trata usualmente con agentes inmunosupresores. Frecuentemente se requiere cirugía. La terapia de IBS consiste directamente en el alivio de los síntomas y a menudo es insatisfactoria.

20 Debido a estudios que sugieren que la disbiosis es importante en la etiología de estos trastornos, ha surgido interés en la identificación de composiciones probióticas que son capaces de mejorar y tratar los síntomas de IBS, IBD, y gastritis y mejorar la respuesta a los tratamientos convencionales.

25 Adicionalmente, es bien sabido que los probióticos se describen como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador" (informes de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y de la Organización Mundial de la Salud, Medicina Alternativa 2001). Los probióticos se aplican ampliamente como suplementos nutricionales en animales y humanos. Por ejemplo, se utiliza levadura como suplemento nutriente para el ganado, y se usa comúnmente yogur con bacterias de ácido láctico *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium* para prevenir y tratar enfermedades infecciosas gastrointestinales (GI) relacionadas con la diarrea. Propiedades exclusivas múltiples de los probióticos tales como propiedades antiinfecciosas, efectos inmunomoduladores, funciones de barrera mejoradas, efectos metabólicos y alternancias de la movilidad o función intestinal hacen de los probióticos una medicina de tipo alternativo eficaz para animales y humanos.

35 Aunque productos probióticos tales como ácidos grasos de cadena corta (SCFA), peptidoglucano de la pared celular y fragmentos de DNA de cadena corta que contienen secuencias CpG pueden tener efectos probióticos beneficiosos, la administración de microorganismos vivos a animales y humanos sigue siendo la aplicación esencial y el foco de los estudios de investigación de probióticos. Para lograr los efectos máximos de los probióticos en animales y humanos, es preciso administrar bacterias vivas que alcancen los tractos gastrointestinales para su multiplicación. *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp* son los dos géneros de probióticos descritos más comúnmente en la bibliografía científica y en productos comerciales. Tanto *Lactobacillus spp* como *Bifidobacterium spp* son bacterias anaerobias facultativas o estrictas. La mayoría de las especies (o cepas) de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son sensibles a la exposición al oxígeno y a la temperatura elevada. Es difícil mantener la viabilidad de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a la temperatura ambiente en operaciones consistentes de apertura y cierre. Por esta razón, se describen a menudo resultados variables, especialmente para productos disponibles comercialmente que se requiere tengan almacenamiento y transporte de larga duración a diversas temperaturas.

45 En suma, existe una gran frecuencia de respuesta incompleta o ausente de IBS, IBD y gastritis a las terapias médicas actuales. Así pues, se ha visto insatisfecha una necesidad de métodos, composiciones, etc., más eficaces, que puedan mejorar y tratar uno o más síntomas asociados con estas enfermedades. Las intervenciones dietéticas y/o farmacéuticas eficaces para estas afecciones podrían tener un impacto importante en la salud pública. Los sistemas y métodos, etc., presentes proporcionan estas y/u otras ventajas.

50 El documento WO 2011/092261 A1 se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de *Lactobacillus* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 y *Pediococcus acidilactici* CECT 7483 para el tratamiento de la inflamación intestinal.

El documento US 2011/0038838 A1 incluye métodos para tratamiento de gatos y perros con enfermedad inflamatoria intestinal.

55 El documento WO 2005/077391 A1 se refiere al uso de al menos dos cepas de bacterias lácticas seleccionadas del grupo que comprende *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus plantarum* para preparar una formulación para la prevención o el tratamiento de trastornos inflamatorios inducidos por estrés.

El documento EP 2 277 524 A1 se refiere al tratamiento del síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetos de la invención

5 Conforme a ello, es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones probióticas para el uso en un método de mejora y tratamiento de al menos un síntoma del síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, o gastritis.

Estos y otros objetos de la presente invención resultarán más fácilmente evidentes a partir de la descripción y los ejemplos que siguen.

Compendio de la Invención

10 La presente invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende aproximadamente las cantidades siguientes de ingredientes por servicio o dosis, donde CFU significa una Unidad Formadora de Colonia:

Pediococcus acidilactici 1,5 miles de millones CFU

Bifidobacterium breve 0,5 miles de millones CFU

Bifidobacterium infantis 0,5 miles de millones CFU

15 *Lactobacillus paracasei* 0,5 miles de millones CFU

Lactobacillus salivarius 0,5 miles de millones CFU

Bifidobacterium lactis 1,0 miles de millones CFU

Bifidobacterium longum 1,0 miles de millones CFU

Streptococcus thermophilus 1,0 miles de millones CFU

20 *Lactobacillus bulgaricus* 1,0 miles de millones CFU

Lactobacillus casei 2,5 miles de millones CFU

Lactobacillus plantarum 2,5 miles de millones CFU

Lactobacillus acidophilus 3,0 miles de millones CFU

Bifidobacterium bifidum 3,5 miles de millones CFU

25 *Lactobacillus rhamnosus* 6,0 miles de millones CFU

para su uso en un método de mejora y tratamiento de al menos un síntoma del síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, o gastritis en un mamífero que lo necesita.

Descripción de las Realizaciones Preferidas

Diagnos y patofisiología

30 En un aspecto, las composiciones de esta memoria están dirigidas a proporcionar composiciones probióticas que son capaces de mejorar y tratar uno o más signos o síntomas de IBS, IBD y gastritis en individuos que lo necesitan.

Los signos y síntomas de gastritis, que pueden reducirse por las composiciones de la presente invención, incluyen un dolor o dolencia punzante (indigestión) en la parte superior del abdomen que puede llegar a empeorar o mejorar con la comida; náusea; vómito; pérdida de apetito; eructo o hinchamiento; una sensación de plenitud en la parte superior
35 del abdomen después de comer; pérdida de peso, úlcera gástrica; úlcera duodenal; inflamación del revestimiento interior del estómago; un test positivo de ureasa en las heces; un test positivo de urea en el aliento.

Los signos y síntomas de IBS, que pueden reducirse por las composiciones de la presente invención incluyen: dolor o retortijones abdominales; una sensación hinchada; gas (flatulencia); diarrea o estreñimiento; un cambio en la frecuencia de los movimientos del intestino; un cambio en la apariencia de los movimientos intestinales; sensaciones
40 de urgencia incontrolable de tener un movimiento del intestino; y moco en las heces.

Los signos y síntomas de IBD (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis indeterminada) que pueden reducirse por las composiciones de la presente invención incluyen: dolor abdominal; fiebre; pérdida de apetito; dolor con el paso de las heces; diarrea; pérdida de peso no intencionada, estreñimiento; hemorragia rectal; heces sanguinolentas; inflamación intestinal, abscesos y fístulas; e inflamación de la bolsa ileal (pouchitis).

Para beneficiarse de las composiciones de esta memoria no es necesario que los individuos hayan sido diagnosticados de una infección microbiana.

5 Las composiciones pueden utilizarse como suplementos dietéticos o como aditivos alimentarios o como agentes farmacéuticos o de otro modo según se desee para reducir los síntomas de IBS, IBD y gastritis. Los métodos de esta memoria incluyen métodos, kits, etiquetas, sistemas, etc., dirigidos a etiquetar, comercializar y proporcionar de otro modo las composiciones a los profesionales de atención sanitaria y/o a los consumidores para uso en la reducción de los síntomas de IBS, IBD y gastritis.

La inclusión de al menos una cepa de *Pediococcus* en la composición es esencial para esta invención.

10 En una realización adicional, las composiciones se suministran en cápsulas u otros formatos de administración adecuados, y una sola cápsula proporciona un servicio completo. En esta memoria se describe que cada cápsula comprende al menos aproximadamente 1 millón y hasta 150 miles de millones Unidades Formadoras de Colonias (CFU) del *Pediococcus* por servicio de 1 cápsula y al menos aproximadamente 1 millón de CFU del microorganismo adicional por servicio de 1 cápsula. En esta memoria se describe que el rendimiento es aproximadamente 150 miles de millones CFU por gramo de material. Pueden utilizarse también otros rendimientos en caso deseado.

15 La cepa de *Pediococcus* es una o más de *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus pentosaceus*, *Pediococcus damnosus*, *Pediococcus dextrinicus*, *Pediococcus cerevisiae*, o *Pediococcus parvulus*.

Conforme a la presente invención, se utiliza *Pediococcus acidilactici*.

20 La especie seleccionada de *Pediococcus* se combina con otros probióticos. El probiótico adicional puede ser cualquier microorganismo que tenga un efecto beneficioso sobre la salud en humanos. Típicamente, el probiótico adicional es uno o más de: *Lactobacillus acidophilus*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. helveticus*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. paraplantarum*, *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. sakei*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc lactis*, *Ln. pseudomesenteroides*, *Ln. mesenteroides*, *Bifidobacterium adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus subtilis*, *B. coagulans* (etiquetado erróneamente con frecuencia como *Lactobacillus sporogenes*), *B. licheniformis*, *B. cereus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* Nessler 1917, *Propionibacterium acidipropionici*, *P. freudenreichii*, *P. jensenii*, y *P. thoenii*.

25 En una realización adicional, ninguno de los organismos probióticos contenidos en la composición se ha propagado o se propaga o cultiva en medios que contengan caseína o gluten.

30 En otra realización adicional, la composición tal como un suplemento dietético es un polvo desecado, una tableta, o una cápsula de gelatina. Métodos ilustrativos para encapsulación de probióticos pueden encontrarse, p. ej., en la Solicitud de Patente US 2007/0122397 y en la bibliografía científica.

35 En una realización adicional, la composición se suministra junto con un material soporte ingerible para consumo humano. Materiales soporte ingeribles ilustrativos incluyen un producto basado en cereales, pastel de arroz, pastel de soja, producto de barra alimenticia, producto de barra alimenticia conformado en frío, natillas, pudín, gelatina, leche de arroz, leche de soja, yogur, kéfir, producto de puré de frutas, caramelo, barrita de caramelo, y compota de manzana. En la bibliografía se conocen numerosos métodos para formulación de materiales soporte ingeribles con probióticos.

40 En otra realización, el producto puede ser un kit o sistema en el cual están contenidas las composiciones, cápsulas, etc., de esta memoria en un envase farmacéuticamente aceptable y una descripción, folleto, hoja de información, catálogo, o etiqueta que explica que el producto puede reducir uno o más síntomas de IBS, IBD o gastritis, y/o que el producto está exento de caseína y gluten y/o es hipoalergénico. Adicionalmente, el producto puede comercializarse junto con la descripción escrita, folleto, hoja de información, catálogo, o etiqueta que explica que el producto puede reducir uno o más síntomas de IBS, IBD o gastritis/úlceras gástricas, y/o que el producto está exento de caseína y gluten.

45 En una realización adicional, el producto se comercializa junto con una descripción escrita, folleto, hoja de información, catálogo, o etiqueta que explica que el producto es hipoalergénico.

Ingredientes y composiciones probióticas

50 El término "probióticos", dentro del contexto de la presente invención, se utiliza conforme a su significado usual, por ejemplo como suplementos dietéticos microbianos viables seleccionados que, cuando se introducen en cantidades suficientes, afectan beneficiosamente al organismo humano por sus efectos en el tracto gastro-intestinal (Holzapfel *et al.*, 2001; Holzapfel & Schillinger, 2002). La FAO/WHO ha adoptado la definición de probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio de salubridad al hospedador" (directrices FAO/WHO, 2002). Estas bacterias beneficiosas pueden encontrarse por ejemplo en la leche o en fábricas de procesamiento de leche, plantas vivas o en pudrición, y también en los intestinos del hombre y los animales.

Actualmente, los probióticos mejor estudiados son las bacterias de ácido láctico, particularmente *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.* *Lactobacillus* es un género de bacterias anaerobias Gram-positivas facultativas. El género *Lactobacillus* comprende actualmente más de 100 especies y abarca una gran diversidad de organismos. Éstos son comunes y usualmente benignos. En los humanos, los mismos están presentes en la vagina y el tracto gastrointestinal, donde aquéllos son simbióticos y constituyen una pequeña porción de la flora intestinal (Tannock, 1999). En los humanos, se han realizado estudios con *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, *L. casei*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. brevis*, *L. gasserii*, y otras especies y subespecies. El uso de especies de *Lactobacillus* en estudios en humanos ha sido extensamente revisado en la bibliografía científica, con inclusión de las referencias proporcionadas en esta memoria.

Bifidobacterium es un género de bacterias anaerobias Gram-positivas, que comprende actualmente 31 especies identificadas, 11 de las cuales han sido detectadas en las heces humanas (Tannock, 1999). *Bifidobacteria* son bacterias Gram-positivas, irregulares o en forma de bastones ramificados que se encuentran comúnmente en los intestinos de los humanos y de la mayoría de los animales e insectos. Mientras que *B. infantis*, *B. brevis*, y *B. longum* son el grupo más extenso de bacterias en el intestino de los niños, se dice que *Bifidobacteria* son sólo el 3^{er} o 4^o grupo más extenso en los adultos (y comprenden sólo 3-6% de la flora fecal de los adultos). *Bifidobacteria* inhiben el crecimiento de *Candida albicans*, *E. coli*, y otras bacterias patógenas. Se ha demostrado que *B. infantis* reduce espectacularmente los síntomas del síndrome de intestino irritable (IBS) (Whorwell *et al.*, 2006).

Lactobacilli y *Bifidobacteria* han sido examinadas en cuanto a su eficacia en la prevención y el tratamiento de un espectro diverso de trastornos gastrointestinales. Entre otros beneficios, se cree que estos organismos restauran y mantienen la función del sistema inmune y la función de barrera gastrointestinal, y reducen la inflamación (Corthésy *et al.*, 2007; Parvez *et al.*, 2006).

Los efectos de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en los humanos han sido revisados por Jonkers & Stockbrugger, 2007; Lesbros-Pantoflickova; Moayyedi *et al.*, 2010; Gareau *et al.*, 2010; Parvez *et al.*, 2006; Lesbros-Pantoflickova D, *et al.* 2007). Midolo *et al.* (1995) comunicaron que seis cepas de *L. acidophilus* y una cepa de *L. casei* subsp. *rhamnosus* inhibían el crecimiento de *H. pylori in vitro*. La administración de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* mejora la gastritis; el efecto es estadísticamente significativo aunque débil (Lesbros-Pantoflickova D, *et al.* 2007). Se ha demostrado que un producto, conocido como VSL#3, reduce los síntomas de la colitis ulcerosa y la pouchitis (inflamación de la bolsa ileal; revisado por Corthésy *et al.*, 2007). Una mixtura probiótica/prebiótica conocida como Synbiotic 2000 no tenía efecto alguno sobre la recurrencia posoperatoria de la enfermedad de Crohn (Chermesh, 2007).

Saccharomyces boulardii es un probiótico de levadura transitorio muy utilizado para tratar diversos tipos de diarrea. Se trata de un microorganismo resistente, tanto a los ácidos como a la temperatura, que no se ve afectado por los antibióticos. Se ha comunicado que *S. boulardii* tiene efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad de Crohn, IBS, y gastritis (Guslandi *et al.*, 2000; Choi *et al.*, 2011; Szajewska *et al.*, 2010).

Pediococcus puede describirse como "las únicas bacterias de ácido láctico acidófilas, homofermentativas, que se dividen alternativamente en dos direcciones perpendiculares para formar tétradas" (Simpson and Taguchi, 1995). Filogenéticamente, *Pediococcus* y *Lactobacillus* forman una super-agrupación que puede dividirse en dos sub-agrupaciones. Todas las especies de *Pediococcus* caen dentro de la sub-agrupación *Lactobacillus casei* – *Pediococcus*. Morfológicamente, pediococos (cocos; 0,6-1,0 mm de diámetro) y lactobacilos (bastones) son distintos. Actualmente, pertenecen al género *Pediococcus* cinco especies: *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus damnosus*, *Pediococcus dextrinicus*, *Pediococcus parvulus*, y *Pediococcus pentosaceus*.

P. pentosaceus se utiliza como un cultivo de iniciación productor de ácido en fermentaciones de salchichas, fermentaciones de pepino y judía verde, fermentaciones de leche de soja, y ensilado, y es un componente típico de la microflora de la mayoría de las variedades de queso durante el curado. Especies de *Pediococcus* han sido utilizadas como probióticos en las industrias ganaderas y de los animales de compañía (Solicitudes de Patente US 20060008511 y 20070020328) y están reconocidas generalmente como seguras para consumo humano (GRAS) (Ishibashi & Yamazaki, 2001). Una cepa de *P. acidilactici* (LMG P-21927) ha sido aislada de heces humanas (Speelmans *et al.*; Solicitud de Patente US 2006/0165661; WO2004/110466).

Los efectos antimicrobianos de *Pediococcus* sobre patógenos vehiculados por alimentos tales como *Listeria* han sido determinados. Las propiedades antibacterianas de *Pediococcus* son debidas a péptidos bactericidas conocidos como pediocinas, que presentan gran interés como bioconservadores de alimentos. Se han realizado varios estudios para examinar los efectos de las pediocinas sobre *H. pylori*. Kim *et al.* (2003) comunicaron que la pediocina PO2 purificada tenía actividad débil contra *H. pylori*, pero Midolo y colaboradores (1995) no encontraron efecto alguno de *Pediococcus* vivo sobre *H. Pylori*. Ninguno de los estudios contempla el uso de *Pediococcus* vivo para el tratamiento de gastritis, IBS o IBD en humanos.

Los autores de la invención han descrito anteriormente composiciones y métodos que comprenden *Pediococcus* para uso en humanos (Solicitud U. S. Publicada N.º 2011/0091431). La presente invención específica el uso de estas composiciones y métodos para mejorar y tratar al menos un síntoma de gastritis, IBS e IBD en personas que lo necesitan.

5 Aunque no es necesario para una comprensión de las composiciones de esta memoria, los efectos beneficiosos de las presentes composiciones en la reducción de los síntomas de IBS, IBD y gastritis pueden ser resultado de un efecto de *Pediococcus* como inmunomodulador, que reduce la inflamación y mejora la respuesta del hospedador contra la enfermedad. La dosificación de *Pediococcus* es también importante para la colonización con éxito del tracto gastro-intestinal. Sin ligarse a la teoría, estas propiedades pueden permitir que las composiciones de *Pediococcus* de esta invención confieran o restablezcan una función neurogastrointestinal e inmunológica más normal en individuos con IBS, IBD y gastritis. Por esta razón, los individuos que han sido diagnosticados con IBS, IBD o gastritis pueden beneficiarse de las nuevas composiciones.

10 Las composiciones consideradas en esta memoria pueden administrarse, por ejemplo, como suplementos dietéticos, aditivos para alimentos y bebidas, ingredientes de alimentos y bebidas, y agentes farmacéuticos. Puede utilizarse cualquier ruta de administración adecuada, típicamente alimentaria/oral.

15 Las composiciones expuestas en esta memoria pueden incluir o utilizarse en combinación con composiciones que comprenden enzimas digestivas. Por ejemplo, las composiciones pueden utilizarse en combinación con una combinación formulada de enzimas digestivas conocida como EnzymAid™ (Kirkman Labs, Oregon) y una gran diversidad de otras formulaciones. Típicamente, las enzimas digestivas se administrarán como una tableta o cápsula o polvo separada. En caso deseado, una formulación de enzima digestiva puede darse durante un periodo de tiempo prescrito a un paciente antes de la iniciación del tratamiento, por ejemplo durante un periodo de 1-3 días a 1-4 semanas antes de la iniciación del tratamiento con las composiciones descritas en esta memoria. Ejemplos de formulaciones de enzimas digestivas que son adecuadas para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los productos de ProThera Inc. and Klaire Labs, Inc. (Reno, Nevada), conocidos como VitalZymes™ Complete; VitalZymes™ Forte; VitalZymes™ Chewables; y SerenAid®, y cualquiera de los ingredientes contenidos en ellos.

20 Las composiciones descritas en esta memoria pueden utilizarse después del tratamiento con agentes antibióticos o antifúngicos, o concomitantemente con tales tratamientos.

25 Las composiciones expuestas en esta memoria pueden utilizarse en conjunción con una dieta exenta de gluten y exenta de caseína. Así pues, las composiciones de la presente invención pueden utilizarse en conjunción con cualquiera de los métodos y composiciones indicados en Houston (US 6.447.772) y/o Wilkinson (US 6.251.391) con inclusión del producto enzimático de la marca SrenAid® de ProThera, Inc.

Las composiciones de esta invención están constituidas preferiblemente por los siguientes ingredientes (% en contenido relativo de CFU):

30 *Pediococcus acidilactici* 1% a 99%

Pediococcus pentosaceus 1% a 99%

Pediococcus damnosus 1% a 99%

Pediococcus dextrinicus 1% a 99%

Pediococcus parvulus 1% a 99%

35 *Bifidobacterium lactis* 1% a 99%

Bifidobacterium animalis 0% a 99%

Bifidobacterium adolescentis 0% a 98%

Bifidobacterium bifidum 0% a 98%

Bifidobacterium breve 0% a 98%

40 *Bifidobacterium infantis* 0% a 98%

Bifidobacterium longum 0% a 98%

Lactobacillus acidophilus 0% a 98%

Lactobacillus brevis 0% a 98%

Lactobacillus bulgaricus 0% a 98%

45 *Lactobacillus casei* 0% a 98%

Lactobacillus crispatus 0% a 98%

Lactobacillus curvatus 0% a 98%

- Lactobacillus fermentum* 0% a 98%
- Lactobacillus gasseri* 0% a 98%
- Lactobacillus helveticus* 0% a 98%
- Lactobacillus johnsonii* 0% a 98%
- 5 *Lactobacillus paracasei* 0% a 98%
- Lactobacillus paraplantarum* 0% a 98%
- Lactobacillus pentosus* 0% a 98%
- Lactobacillus plantarum* 0% a 98%
- Lactobacillus reuteri* 0% a 98%
- 10 *Lactobacillus rhamnosus* 0% a 98%
- Lactobacillus sakei* 0% a 98%
- Lactobacillus salivarius* 0% a 98%
- Lactococcus lactis* 0% a 98%
- Leuconostoc lactis* 0% a 98%
- 15 *Leuconostoc pseudomesenteroides* 0% a 98%
- Leuconostoc mesenteroides* 0% a 98%
- Saccharomyces boulardii* 0% a 98%
- Saccharomyces cerevisiae* 0% a 98%
- Streptococcus thermophilus* 0% a 98%
- 20 *Bacillus subtilis* 0% a 98%
- Bacillus coagulans* 0% a 98%
- Bacillus licheniformis* 0% a 98%
- Bacillus cereus* 0% a 98%
- Enterococcus faecium* 0% a 98%
- 25 *Escherichia coli* Nessler 1917 0% a 98%
- Propionibacterium acidipropionicum* 0% a 98%
- Propionibacterium freudenreichii* 0% a 98%
- Propionibacterium jensenii* 0% a 98%
- Propionibacterium thoenii* 0% a 98%
- 30 *Enterococcus faecium* 0% a 98%

Los ingredientes indicados anteriormente pueden estar presentes también, por ejemplo, en intervalos de más de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o menos de 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%.

Conforme a la presente invención, las composiciones contienen las cantidades siguientes de ingredientes por servicio o dosis, donde CFU significa una Unidad Formadora de Colonia:

- 35 *Pediococcus acidilactici* 1,5 miles de millones CFU (6,0%)
- Bifidobacterium breve* 0,5 miles de millones CFU (2,0%)
- Bifidobacterium infantis* 0,5 miles de millones CFU (2,0%)

Lactobacillus paracasei 0,5 miles de millones CFU (2,0%)

Lactobacillus salivarius 0,5 miles de millones CFU (2,0%)

Bifidobacterium lactis 1,0 miles de millones CFU (4,0%)

Bifidobacterium longum 1,0 miles de millones CFU (4,0%)

5 *Streptococcus thermophilus* 1,0 miles de millones CFU (4,0%)

Lactobacillus bulgaricus 1,0 miles de millones CFU (4,0%)

Lactobacillus casei 2,5 miles de millones CFU (10,0%)

Lactobacillus plantarum 2,5 miles de millones CFU (10,0%)

Lactobacillus acidophilus 3,0 miles de millones CFU (12,0%)

10 *Bifidobacterium bifidum* 3,5 miles de millones CFU (14,0%)

Lactobacillus rhamnosus 6,0 miles de millones CFU (24,0%)

15 Se entenderá que una diversidad de mezclas diferentes de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Lactococcus*, y otros organismos probióticos pueden combinarse con *Pediococcus* en diversos porcentajes de composiciones y dosis que producen resultados eficaces; la invención no se limita a la formulación exacta descrita anteriormente.

Se han comunicado métodos para formulación y encapsulación de bacterias, y tales métodos pueden utilizarse en conjunción con esta invención (p. ej. Solicitud de Patente US 2004/247580).

20 Adicionalmente, las composiciones pueden formularse, prepararse o utilizarse para incluir agentes prebióticos que promueven el crecimiento de organismos probióticos en el tracto gastrointestinal. Agentes prebióticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, lactulosa, β -glucano, inulina, pectina y almidón resistente (véase, p. ej., Paul *et al.*, US 6.241.983).

25 Las composiciones probióticas de la invención se formulan también con otros agentes terapéuticos tales como inhibidores de la bomba de protones seleccionados del grupo constituido por omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol and antagonistas de los receptores H2 seleccionados del grupo constituido por Cimetidina, Ranitidina, Famotidina y Nizatidina.

Ejemplo 1

Un paciente varón de 38 años con distensión abdominal grave se trata diariamente con una cápsula que contiene 200 millones de CFU de *Pediococcus acidilactici*. El paciente se evalúa sobre una base semanal y la información del paciente indica mejora de los síntomas de la distensión abdominal.

30 Ejemplo 2

35 Un muchacho de 8 años con gas diario, retortijones abdominales, y estreñimiento se trata por administración de 2 cápsulas dos veces al día, conteniendo cada cápsula una formulación probiótica que contiene *Pediococcus acidilactici* 1,5 miles de millones unidades formadoras de colonia (CFU), *Bifidobacterium breve* 0,5 miles de millones CFU, *Bifidobacterium infantis* 0,5 miles de millones CFU, *Lactobacillus paracasei* 0,5 miles de millones CFU, *Lactobacillus salivarius* 0,5 miles de millones CFU, *Bifidobacterium lactis* 1,0 miles de millones CFU, *Bifidobacterium longum* 1,0 miles de millones CFU, *Streptococcus thermophilus* 1,0 miles de millones CFU, *Lactobacillus bulgaricus* 1,0 miles de millones CFU, *Lactobacillus casei* 2,5 miles de millones CFU, *Lactobacillus plantarum* 2,5 miles de millones CFU, *Lactobacillus acidophilus* 3,0 miles de millones CFU, *Bifidobacterium bifidum* 3,5 miles de millones CFU, y *Lactobacillus rhamnosus* 6,0 miles de millones CFU y experimenta una resolución completa de los síntomas al cabo de 3 semanas.

40 Se hace referencia a los contenidos completos que incluyen las referencias citadas en ellos de las referencias citadas anteriormente y las patentes y solicitudes publicadas que siguen, con inclusión de todos sus equivalentes y publicaciones de revistas extranjeras.

Documentos de patente estadounidense

<u>Patente estadounidense</u>	<u>Fecha</u>	<u>Inventor</u>
5.705.152	Enero, 1998	Plummer

5.501.857	Marzo, 1996	Zimmer
6.080.401	Junio, 2000	Reddy, <i>et al.</i>
6.241.983	Junio, 2001	Paul <i>et al.</i>
6.251.391	Junio, 2001	Wilkinson, <i>et al.</i>
7.241.441	Julio, 2007	Choi, <i>et al.</i>

Solicitudes de patente estadounidense

<u>Solicitud de patente estadounidense</u>	<u>Fecha de publicación</u>	<u>Inventor</u>
2004/0247580	9 de diciembre de 2004	Chung <i>et al.</i>
2006/0165661	27 de julio de 2006	Speelmans, <i>et al.</i>
2007/0286916	13 de diciembre de 2007	Bengmark
2010/0196323	5 de agosto de 2010	Plail, <i>et al.</i>
2009/0263366	22 de octubre de 2009	Lin
2005/0186188	25 de agosto de 2005	Guo
2006/0251633	9 de noviembre de 2006	Salvadori, <i>et al.</i>
2006/0008511	12 de enero de 2006	Lin & Lin
2007/0020328	25 de enero de 2007	Lin
2010/0278975	4 de noviembre de 2010	Chung, <i>et al.</i>

Documentos de patente mundial

WO2004/103083	2 de diciembre de 2004	Ljungh-Wadstrom
WO2004/110466	23 de diciembre de 2004	Speelmans G, <i>et al.</i>
WO2010/002054.	7 de enero de 2010	Chung Myung Jun <i>et al.</i>

Otras Referencias

- 5 Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, *et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104 Suppl 1:S1-S35.
- Blaser MJ. Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 1998;43:721-727
- Bullock NR, Booth JC, Gibson GR. Comparative composition of bacteria in the human intestinal microflora during remission and active ulcerative colitis. *Curr Issues Intest Microbiol* 2004;5(2): 59-64.
- 10 Camilleri M, Tack JF. Current medical treatments of dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(3):481-93.
- Chang JY y Talley NJ. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31(7):326-34.

6. Chermesh I, *et al.* Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:385-389.
7. Choi CH, *et al.* A randomized, Double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011 Feb 4. [publicación electrónica antes de impresión]
8. Collins SM, *et al.* The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009;41(12):850-3.
9. Corthésy B, Gaskins HR, Mercenier A. Cross-talk between probiotic bacteria and the host immune system. *J Nutr* 2007;137:781S-790S.
10. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010;45(6):571-83.
11. FAO/WHO (2002). Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, 30 de abril y 1 de mayo de 2002.
12. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev GastroenterolHepatol* 2010;7:503-514.
13. Grundmann O, Yoon SL, Moshiree B. Current developments for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des.* 2010;16(33):3668-45.
14. Guslandi M, *et al.* *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
15. Holzapfel WH, Schillinger U. Introduction to pre and probiotics. *Food Res Int* 2002;35:109-116.
16. Holzapfel WH, *et al.* Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):365S-73S.
17. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):465S-470S.
18. Jonkers D, Stockbrügger R. Artículo de revisión: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 (Supplement s2):133-148.
19. Kang JS, Lee MS. Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Pediococcus acidilactici* GMB7330 isolated from infant feces. *Korean J Microbiol* 2005;41(2):152-156.
20. Kim T-S, *et al.* Antagonism of *Helicobacter pylori* by bacteriocins of lactic acid bacteria. *J Food Prot* 2003;66(1):3-12.
21. Kruszewska K, *et al.* Selection of lactic acid bacteria as probiotic strains by *in vitro* tests. *Microecol Ther* 2002;29:37-51.
22. Lesbros-Pantoflickova D, Corthésy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007;137(3 Suppl 2):812S-8S.
23. Lin, HC. Small intestinal bacterial overgrowth - a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-858.
24. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, *et al.* Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336-343.
25. Longstreth GF, *et al.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-149.
26. Madden JAJ, Hunter JO. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr* 2002;88 Suppl 1:S67-S72
27. Midolo PD, *et al.* In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995;79(4):475-9.
28. Moayyedi P, *et al.* The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59(3):325-32.
29. Ott SJ, *et al.* Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease *Gut* 2004;53:685-693.

30. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol* 2006;100:1171-85.
31. Pimentel M, Lembo T, Chey WD, *et al.* Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
- 5 32. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8(2):79-88.
33. Salonen A, de Vos WM, y Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology* 2010;156:3205-3215.
- 10 34. Sepulveda AR, Patil M. Practical approach to the pathologic diagnosis of gastritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132(10):1586-93.
35. Silverberg MS, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease. Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A:5A-36A.
- 15 36. Simpson WJ, Taguchi H. The genus *Pediococcus*, with notes on the genera *Tetratogenococcus* and *Aerococcus*, In Wood BJB, Holzapfel WH (eds). *The Genera of Lactic Acid Bacteria.* 1995; pp. 125-172; Chapman & Hall, London.
37. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9):1069-79.
- 20 38. Tannock GW. Identification of lactobacilli and bifidobacteria. *Current Issues Molec Biol* 1999; 1:53-64.
39. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, *et al.* Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-90.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a detalles específicos de ciertas realizaciones de la misma, no se pretende que dichos detalles deban considerarse como limitaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende aproximadamente las cantidades siguientes de ingredientes por servicio o dosis, donde CFU significa una Unidad Formadora de Colonia:

- 5 *Pediococcus acidilactici* 1,5 miles de millones CFU
- Bifidobacterium breve* 0,5 miles de millones CFU
- Bifidobacterium infantis* 0,5 miles de millones CFU
- Lactobacillus paracasei* 0,5 miles de millones CFU
- Lactobacillus salivarius* 0,5 miles de millones CFU
- Bifidobacterium lactis* 1,0 miles de millones CFU
- 10 *Bifidobacterium longum* 1,0 miles de millones CFU
- Streptococcus thermophilus* 1,0 miles de millones CFU
- Lactobacillus bulgaricus* 1,0 miles de millones CFU
- Lactobacillus casei* 2,5 miles de millones CFU
- Lactobacillus plantarum* 2,5 miles de millones CFU
- 15 *Lactobacillus acidophilus* 3,0 miles de millones CFU
- Bifidobacterium bifidum* 3,5 miles de millones CFU
- Lactobacillus rhamnosus* 6,0 miles de millones CFU

para su uso en un método de mejora y tratamiento de al menos un síntoma de síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, o gastritis en un mamífero que lo necesita.

- 20 2. La composición para el uso de la reivindicación 1, en donde el síntoma que se mejora se selecciona del grupo que consiste en: un dolor o dolencia punzante o ardiente en la parte superior del abdomen; náusea; vómito; pérdida de apetito; eructo o hinchamiento; una sensación de plenitud en la parte superior del abdomen después de comer; pérdida de peso; úlcera gástrica; úlcera duodenal; inflamación del revestimiento interior del estómago; un test positivo de ureasa en las heces; un test positivo de urea en el aliento; gas (flatulencia); diarrea o estreñimiento; un cambio en la frecuencia de los movimientos del intestino; un cambio en el aspecto de los movimientos del intestino;
- 25 sensaciones de urgencia incontrolable para tener un movimiento del intestino; moco en las heces; dolor con el paso de las heces; hemorragia rectal; heces sanguinolentas; inflamación intestinal; abscesos intestinales y/o fístulas; y pouchitis.

- 30 3. La composición para el uso conforme a la reivindicación 1, en donde la composición contiene un organismo microbiano probiótico adicional de *Saccharomyces*, más preferiblemente en donde el organismo microbiano probiótico adicional se selecciona de *Saccharomyces boulardii* o *Saccharomyces cerevisiae*.

- 35 4. La composición para el uso conforme a la reivindicación 1, en donde la composición contiene un organismo microbiano probiótico adicional seleccionado del grupo que consiste en: *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc lactis*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* Nessle 1917, *Propionibacterium acidipropionici*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Propionibacterium jensenii*, y *Propionibacterium thoenii* y mezclas de los mismos.

- 40 5. La composición para el uso conforme a las reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde ninguno de los microorganismos probióticos contenidos en la composición se ha propagado o cultivado en medios que contengan caseína o gluten.

6. La composición para el uso conforme a las reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde la composición farmacéuticamente aceptable está etiquetada como un suplemento dietético.

- 45 7. La composición para el uso conforme a las reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde la composición farmacéuticamente aceptable se encuentra en forma de un polvo desecado, una tableta, una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda.

8. La composición para el uso conforme a las reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde la composición farmacéuticamente aceptable se proporciona en un material portador adecuado para consumo humano,

preferiblemente en donde el material portador se selecciona del grupo que consiste en: producto basado en cereales, pastel de arroz, pastel de soja, producto de barra alimenticia, producto de barra alimenticia conformada en frío, natillas, pudín, gelatina, leche de arroz, leche de soja, yogur, kéfir, producto de puré de frutas, caramelo, barra de caramelo, y compota de manzana.

5 9. La composición para el uso conforme a las reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde la composición comprende adicionalmente un agente antibiótico y/o un agente antifúngico.

10 10. La composición para el uso conforme a la reivindicación 9, en donde el agente antibiótico o agente antifúngico se selecciona del grupo que consiste en: rifaximina, claritromicina, azitromicina, amoxicilina, ampicilina, ciprofloxacino, vancomicina, metronidazol, nistatina, itraconazol, fluconazol, o un fármaco de sulfonamida y mezclas de los mismos.

15 11. La composición para el uso conforme a las reivindicaciones 1, 3, 4, 8, o 10, en donde la composición farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente al menos un agente prebiótico que promueve el crecimiento de microorganismos probióticos en el tracto gastrointestinal, preferiblemente en donde el agente prebiótico comprende al menos uno de un fructooligosacárido, galactooligosacárido, lactulosa, betaglucano, inulina, pectina y almidón resistente.

20 12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente otro agente terapéutico beneficioso seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la bomba de protones (PPI) y antagonistas de los receptores H₂, preferiblemente en donde dichos inhibidores de la bomba de protones se seleccionan del grupo que consiste en omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol y en donde dichos antagonistas de los receptores H₂ se seleccionan del grupo que consiste en Cimetidina, Ranitidina, Famotidina y Nizatidina.

25 13. Un método de fabricación de un medicamento capaz de mejorar y tratar uno o más síntomas asociados con síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal o gastritis en un paciente humano, comprendiendo dicho método: combinar (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición conforme a las reivindicaciones 1, 3, 4, 8, 10, o 12, y (b) un adyuvante, excipiente, tampón o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 14. Un kit que comprende un envase que contiene: (a) una composición conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 8, 10 o 12; y (b) una etiqueta que comprende instrucciones para uso farmacéutico de la composición para mejorar y tratar uno o más síntomas de síndrome de intestino irritable o enfermedad inflamatoria intestinal o gastritis.