

Señor Director
Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Expediente : **NC2018/0010954**

Referencia : Solicitud de la PCT patente de invención denominada
"NUEVO USO MÉDICO DE PROBIOTICOS"

Solicitante : **SOFAR S.P.A.**

I. RESPUESTA A REQUERIMIENTO

CAROLINA VERA MATIZ, obrando como apoderada de la sociedad solicitante, oportunamente doy respuesta al requerimiento de Oficio No. 12470, notificado el día 17 de octubre de 2018 por su Despacho.

II. IDIOMA Y PRESENTACIÓN

De acuerdo con su requerimiento, me permito anexar la traducción al castellano de la solicitud de la patente en referencia (Descripción, resumen, reivindicaciones).

Por otra parte y como complemento a los documentos aportados en la solicitud inicial, me permito allegar copia del documento de cesión de Derechos Patrimoniales debidamente firmado por las partes, en el que consta la cesión del derecho de la Patente de invención, de los inventores (Andrea Biffi, Walter Fiore, Ruggero Rossi) al solicitante (SOFAR S.P.A.), conforme a lo establecido en el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

NFBC

Oficina Principal/Main Office
Calle 70 A No. 11 - 43, Bogotá D.C. Colombia.
Tel 571+3176650 /3127928 Fax 571+2126167/
6062872

Quito, Ecuador
Avda. 6 de Diciembre y La Niña - Edificio Multicentro
Ofc.603
Tel. (593) 2-2555208 Fax.(593) 2-2297528.

Web: www.veraabogadossa.com E-mail: vera@veraabogadossa.com
Miembros de/Members of: PRAGMA, EEIG.International network of law firms

De acuerdo con lo anterior considero que el requerimiento ha sido resuelto y por consiguiente solicito se ordene la inmediata publicación de la patente en la Gaceta de la Propiedad Industrial.

III. ANEXOS

Me permito anexar los siguientes documentos:

- Traducción al castellano de la solicitud de la PCT patente de invención.
- Cesión del derecho patrimonial de la PCT patente de invención.

Cordialmente,



CAROLINA VERA MATIZ

C.C. No. 52.225.999

T.P. 91835

NFBC

Oficina Principal/Main Office
Calle 70 A No. 11 - 43, Bogotá D.C. Colombia.
Tel 571+3176650 /3127928 Fax 571+2126167/
6062872

Quito, Ecuador
Avda. 6 de Diciembre y La Niña - Edificio Multicentro
Ofc.603
Tel. (593) 2-2555208 Fax.(593) 2-2297528.

Web: www.veraabogadossa.com E-mail: vera@veraabogadossa.com
Miembros de/Members of: PRAGMA, EEIG.International network of law firms

NUEVO USO MÉDICO DE LOS PROBIÓTICOS

DESCRIPCIÓN

Área Técnica

La presente invención se refiere al uso de una composición basada en bacterias, preferiblemente del género *Lactobacillus* y / o *Bifidobacterium*, y / o
5 levaduras y / u otros microorganismos, tomados individualmente o en combinación, para tratar los síntomas del Síndrome del Intestino Irritable (IBS) o también patologías similares que afectan el aparato gastrointestinal

Estado de la técnica

10

Los trastornos gastrointestinales son una condición muy extendida y representan una parte importante de los costos que los gobiernos tienen que pagar para mantener la salud pública, además de tener un fuerte impacto negativo en la calidad de vida de las personas afectadas.

15

Particularmente, el Síndrome del intestino irritable (SII), o síndrome de colon irritable, es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes. Afecta a alrededor del 15-20% de la población en los Estados Unidos y Europa y la incomodidad abdominal o el dolor a menudo correlacionado con esto se asocia con cambios en los hábitos intestinales.

20

El SII se ha considerado tradicionalmente como un trastorno de la esfera psicológica asociado con anomalías motoras del intestino e hiperalgesia visceral. A pesar de la falta de anomalías claras a nivel digestivo, la aplicación reciente de técnicas morfológicas y moleculares cuantitativas ha revelado alteraciones dentro de la mucosa gastrointestinal o en el lumen del
25 tejido, a nivel celular y molecular en un gran porcentaje de pacientes que padecen SII.

A la luz de lo anterior, existe una fuerte necesidad de soluciones terapéuticas nuevas y / o alternativas que puedan aliviar los síntomas asociados con esta patología y / o tratar la patología.

30

Resumen de la invención

El solicitante ha encontrado que la administración, o uso, de una composición basada en bacterias y / o levaduras y / u otros microorganismos,
35 tomada en forma individual o en combinación, es una solución a la necesidad

mencionada anteriormente. En particular, las bacterias que pertenecen a un género seleccionado de entre: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Aerococcus* y *Enterococcus*, Preferiblemente bacterias pertenecientes al género *Lactobacillus* y /o

5 *Bifidobacterium*, han probado ser particularmente eficiente.

De hecho, el solicitante ha sorprendentemente demostrado que la administración o el uso, preferiblemente en forma oral, de una composición basada en bacterias que pertenecen al género *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium*, en particular una composición probiótica que comprende las

10 especies bacterianas *Lactobacillus paracasei*, alivia los síntomas asociados con el SII, en particular mejorando el dolor abdominal y las molestias asociadas con el SII.

Además, el uso de una composición basada en estas bacterias provoca:

- Un aumento, en general, a nivel de la microbiota intestinal, en la población
- 15 bacteriana del género *Lactobacillus* y, al mismo tiempo una reducción significativa en la población bacteriana perteneciente al género. *Ruminococcus*, un patobionte normalmente asociado con el SII;
- un aumento en la concentración intestinal de ácidos grasos de cadena corta, en particular ácido butírico y / o acético; y
- 20 - una reducción en las citocinas pro-inflamatorias, en particular IL-6 y / o IL-15.

Descripcion breve de los dibujos

25

La presente invención se describirá en detalle a continuación, también con la ayuda de las siguientes figuras y con ejemplos que no pretenden tener ningún carácter limitante.

En particular:

- 30 - La Figura 1 muestra cómo la ingesta de L. casei DG® mejora el dolor abdominal y el grado de alivio del SII.
- La Figura 2 muestra cómo la ingesta de L. casei DG® induce un aumento significativo en el género *Lactobacillus* y una significativa reducción del genero *Ruminococcus*.
- 35 - La Figura 3 muestra cómo la ingesta de L. casei DG® induce un aumento significativo en los ácidos grasos de cadena corta (ácidos butírico y acético).
- La Figura 4 muestra cómo la ingesta de L. casei DG® induce una reducción significativa en las citoquinas pro-inflamatorias IL-6 e IL-15.

Descripción detallada del alcance principal de la invención

5

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición basada en bacterias y / o levaduras y / u otros microorganismos, tomados individualmente o en combinación, para uso en el tratamiento de los síntomas y / o para tratar el Síndrome de Intestino Irritable (SII). O también

10

patologías similares que afectan al aparato gastrointestinal. Preferiblemente, la composición, también definida como composición probiótica o probiótico, comprende las bacterias que pertenecen al género *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium*.

15

Los síntomas contra los que la composición descrita anteriormente ha demostrado beneficios están representados preferiblemente por dolor abdominal y molestias asociadas con el SII.

20

Preferiblemente, el tratamiento de los síntomas de y / o para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (IBS) o también patologías similares que afectan el aparato gastrointestinal se asocia con un aumento, en general, a nivel de la microbiota intestinal, en la población bacteriana del genero *Lactobacillus* y/o, preferiblemente al mismo tiempo, una reducción significativa en la población bacteriana que pertenece al género *Ruminococcus*, es decir, un patobionte normalmente asociado con el SII.

25

Por lo tanto, la efectividad en el tratamiento del SII y los síntomas del mismo se correlacionan con el aumento, en general, a nivel de la microbiota intestinal, en la población bacteriana del género *Lactobacillus* y / o, preferiblemente al mismo tiempo, una reducción significativa en la población bacteriana que pertenece al género *Ruminococcus*.

30

De acuerdo con una característica adicional importante de la invención, el tratamiento de los síntomas y / o para tratar el Síndrome del Intestino Irritable (IBS) o también patologías similares que afectan el aparato gastrointestinal se asocia con un aumento en la concentración intestinal de ácidos grasos de cadena corta, en particular ácido butírico y / o acético y / o con una reducción en las citocinas pro-inflamatorias, en particular IL-6 y / o IL-15.

35

En este contexto, la definición de "probiótico" es la formulada por un grupo de expertos convocado conjuntamente en 2001 por FAO (Organización de Agricultura y Comida- Naciones Unidas) y la Organización Mundial de la Salud (WHO): "*Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del consumidor*".

En particular, en Italia, el Ministerio de Salud ha definido a los probióticos como "*microorganismos que demuestran poder, una vez ingeridos en cantidades suficientes, ejercer funciones que son beneficiosas para el organismo*", haciendo eco sustancial de la definición de las dos organizaciones mencionadas anteriormente. .

Preferiblemente, las bacterias del género *Lactobacillus* pertenecen a al menos una de las siguientes especies: *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus amylolyticus*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus aviaries*,
 10 *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus cellobiosus*, *Lactobacillus coryniformis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus farciminis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus johnsonii*,
 15 *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus panis*, *Lactobacillus collinoides*, *Lactobacillus paraplantarum*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus pontis*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus salivarius* y *Lactobacillus sanfranciscensis*.

Preferiblemente, las bacterias del género *Bifidobacterium* pertenecen a al menos una de las siguientes especies: *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. catenulatum*, *B. angulatum*, *B. asteroides*, *B. boum*, *B. choerinum*, *B. coryneforme*, *B. cuniculi*, *B. denticolens*, *B. dentium*, *B. gallicum*, *B. gallinarum*, *B. indicum*, *B. inopinatum*,
 25 *B. lactis*, *B. magnum*, *B. merycicum*, *B. minimum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. pseudolongum*, *B. pullorum*, *B. ruminantium*, *B. saeculare*, *B. subtile*, *B. thermacidophilum*, *B. thermophilum* y *B. tsurumiense*.

Las levaduras son preferentemente del género *Saccharomyces*, preferiblemetne de las especies *Saccharomyces cerevisiae* y/o
 30 *Saccharomyces boulardii*.

En general, los microorganismos comprendidos en la composición de la presente invención son microorganismos individuales o combinaciones de cualquier especie microbiana incluida en la lista de Presunción cualificada de seguridad (QPS) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)

35 Los microorganismos de la composición de la presente invención están preferiblemente vivos y, por lo tanto, la composición también se puede definir como un probiótico.

Alternativamente, los microorganismos de la composición están muertos o en forma de un lisado o extracto o fracciones, y la composición también se puede definir como un paraprobiótico.

En una forma alternativa, la composición comprende además los bioproductos metabólicos generados por microorganismos definidos como posbióticos y / o cualquier otro producto de derivación bacteriana.

Por lo tanto, la composición de la presente invención es también un conocido o supuesto probiótico, paraprobiótico o posbiótico.

Las bacterias dentro de la composición pueden tomarse individualmente o en varias combinaciones.

Preferiblemente, las bacterias comprendidas en la composición son capaces de sobrevivir el tránsito gastrointestinal y, por lo tanto, alcanzar el colon vivo y colonizarlo.

Preferiblemente, la *Lactobacillus casei* es la cepa DG[®] (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572). La cepa bacteriana L. casei DG[®] fue depositada por SOFAR S.p.A. con la Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos del Instituto Pasteur en París el 05/05/1995, con el número de depósito CNCM I-1572.

Las bacterias dentro de la composición se administran en una cantidad que oscila entre 1 billón y 100 billones, preferiblemente entre 10 y 75 billones, más preferiblemente entre 15 y 50 billones, más preferiblemente entre 20 y 30 billones de células bacterianas viables por ingesta.

Preferiblemente, la ingesta se realiza al menos 1-2 veces al día.

La administración puede ocurrir por cualquier ruta. Preferiblemente, la composición se toma por vía oral, más preferiblemente en forma de píldoras, cápsulas, tabletas, polvo granular, cápsulas de cubierta dura, gránulos que se disuelven por vía oral, bolsitas, pastillas o viales bebibles.

Alternativamente, la composición de la invención se formula como un líquido, por ejemplo, como un jarabe o bebida, o si no se agrega a los alimentos, por ejemplo a un yogur, queso o jugo de frutas.

Alternativamente, la composición de la invención se formula en una forma capaz de ejercer una acción tópica, por ejemplo a través de un enema.

La formulación oral de la composición de la presente invención comprende además excipientes generalmente aceptados para la producción de probióticos y / o productos farmacéuticos.

Preferiblemente, la composición comprende agentes anti-aglomerantes, preferiblemente dióxido de silicio, estearato de magnesio.

Preferiblemente, la composición comprende agentes de recubrimiento, preferiblemente gelatina, agentes colorantes.

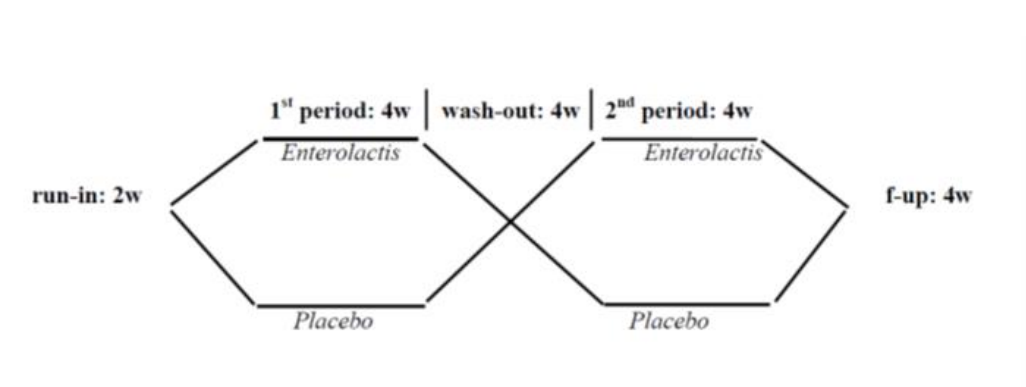
En una realización adicional de la invención, la composición de la invención comprende vitaminas, oligoelementos, preferiblemente zinc o selenio, enzimas y / o sustancias prebióticas, preferiblemente fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), inulina, goma de guar , proteínas tanto animales como vegetales, antioxidantes, extractos de plantas o combinaciones de los mismos.

EJEMPLO

En este contexto, se demostró experimentalmente, mediante un estudio clínico cruzado, controlado con placebo, doble ciego, multi-céntrico aleatorio, que la administración de la composición reivindicada a pacientes que padecen SII:

- alivia el dolor abdominal y mejora el grado de alivio del SII (Fig. 1);
 - induce un aumento significativo en el género *Lactobacillus* y una reducción significativa en el género *Ruminococcus* (Fig. 2);
 - induce un aumento significativo en los ácidos grasos de cadena corta, en particular el ácido butírico y el ácido acético (una reducción drástica en las concentraciones de los mismos es típica de varias situaciones patológicas) (Fig. 3); y
 - reduce significativamente las citocinas pro-inflamatorias IL-6 e IL-15 (Fig. 4).
- El estudio se realizó de acuerdo con un diseño cruzado, junto con una tecnología de secuenciación de ADN de alto rendimiento de nueva generación (esquemmatizada en la Tabla I), que representa la mejor manera posible de evaluar los cambios en la flora intestinal humana, debido a la gran complejidad y la marcada variabilidad interindividual de la composición bacteriana en el ecosistema microbiano fecal.

Tabla I



En particular, el estudio comprende 5 etapas:

- Período de ejecución (run-in) (2 semanas): los sujetos no tomaron el tratamiento A (Enterolactis® Plus) o el tratamiento B (placebo),

- Período de tratamiento 1 (4 semanas): los sujetos tomaron el tratamiento A o el tratamiento B.
- Período de lavado (wash-out) (4 semanas): en el que los sujetos no tomaron el tratamiento A o el tratamiento B
- 5 • Período de tratamiento 2 (4 semanas): los sujetos tomaron el tratamiento B o el tratamiento A.
- Seguimiento (Follow-up) (4 semanas): los sujetos no tomaron el tratamiento A o el tratamiento B

Al inicio del tratamiento no se sabía qué tomó el sujeto y solo al final del
10 tratamiento, es decir, cuando se rompió la etapa a ciegas, se conocía la secuencia de la ingesta.

Cuarenta sujetos que sufrían de SII recibieron aleatoriamente la composición de la presente invención que comprende L. casei DG® (Enterolactis® plus), 2 veces al día durante 4 semanas, o el producto equivalente sin bacterias
15 (placebo).

Los sujetos del estudio tenían las características que se muestran en la Tabla II.

Característica	Placebo/ L. casei DG	L. casei DG/ placebo
	(n=20)	(n=20)
Edad, años (±SD)	44.55(±12.98)	37.35 (±11.25)
Género femenino, N (%)	15 (75%)	11(55%)
Origen étnico		
Caucásico N (%)	20 (100%)	20 (100%)
Otro	0 (%)	0 (0%)
SII Subtipos (4)		
SII-D, n (%)	6 (30%)	8 (40%)
SII-C, n (%)	7 (35%)	5 (25%)
SII-M n (%)	1 (5%)	2, (10%)
SII-U n (%)	6 (30%)	5 (25%)
Puntaje de dolor abdominal (±SD)	2.70 (±1.24)	3.28 (± 1.95)

Los datos fueron reportados por número de pacientes (%) o lo que es ± *valor en proceso de ejecución

20

Las composiciones administradas fueron las siguientes:

Composición de la invención:

- L. casei DG® (*Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572), al menos 24 mil millones de células vivas.
- 25 - Agentes anti-aglomerantes: SiO2 y estearato de magnesio.
- revestimiento: gelatina de calidad alimentaria y agente colorante E171

Composición del placebo:

- Agentes anti-aglomerantes: SiO₂ y estearato de magnesio.
- revestimiento: gelatina de calidad alimentaria y agente colorante E171

Las dos composiciones son estéticamente indistinguibles.

La duración total del estudio fue de 18 semanas.

- 5 Los parámetros para evaluar la efectividad del tratamiento son los siguientes:
 - ✓ Dolor / malestar abdominal en las últimas 24 horas (los pacientes que respondieron se definieron como pacientes con una reducción $\geq 30\%$ en la puntuación media semanal de dolor abdominal y / o malestar, en comparación con el valor medio del período inicial, al menos 2 de las 4
 - 10 semanas del período de tratamiento) utilizando una escala numérica diaria de 11 puntos de "0" (ninguna) a "10" (muy grave)
 - ✓ El grado de alivio del SII en los últimos 7 días en comparación con el período anterior al inicio del estudio (los sujetos del experimento se definieron como pacientes con una puntuación de 1 = "completamente
 - 15 aliviado" o 2 = "aliviado considerablemente" para al menos 2 de las 4 semanas del período de tratamiento), utilizando una escala ordinal de 7 puntos equilibrada, donde 1 = "completamente aliviado", 4 = "sin cambios" y 7 = "dolor inimaginable"
 - ✓ Composición de la microbiota intestinal (analizada mediante una PGM
 - 20 Ion Torrent, con secuenciación de nucleótidos de porciones del gen que codifica para la subunidad 16S del ARN ribosomal bacteriano), de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) (analizados por líquido de alto rendimiento) cromatografía, combinada con espectrometría de masas en tándem) e IgA y citoquinas en heces (analizadas mediante
 - 25 pruebas ELISA)
 - ✓ Frecuencia y consistencia diaria de las deposiciones evaluadas con la escala de Bristol
 - ✓ Satisfacción general con el tratamiento evaluado mediante la escala VAS
 - 30 ✓ Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS): siete puntos para cada ansiedad y depresión, con una escala Likert de 4 puntos (0-3) para cada punto, que proporciona una puntuación mínima de 0 y una puntuación máxima de 21 para cada sub-escala
 - ✓ Evaluación de la calidad de vida utilizando la Encuesta de Salud de
 - 35 formato corto validado (SF-12), en una escala de 0 a 100
 - ✓ Ingesta de medicamentos de emergencia.

La ingesta de L. casei DG® condujo a los siguientes resultados:

- En cuanto al dolor abdominal y / o la puntuación de malestar, el porcentaje de los participantes fue del 37,5% (n = 15) en el grupo L. casei DG® frente al 30,0% (n = 12) en el grupo de placebo.
 - De manera similar, con respecto al grado de alivio del SII, el porcentaje de participantes fue de 22.5% (n = 9) en el grupo L. casei DG® versus 15.0% (n = 6) en el grupo de placebo.
 - Las concentraciones de butirato y acetato en las heces aumentaron desde el inicio hasta el final del tratamiento con L. casei DG®, mientras que disminuyeron durante el tratamiento con placebo.
 - Los niveles medios de IgA e IL-6 en heces disminuyeron desde el inicio hasta el final del tratamiento con L. casei DG®, mientras que aumentaron durante el tratamiento con placebo.
 - El nivel medio de IL-15 disminuyó durante el tratamiento con L. casei DG®, mientras que aumentó con el placebo.
 - La literatura científica indica claramente (como los estudios se publican en revistas científicas preeminentes, como Gastroenterology, JCI y Nature) que los niveles altos de IL-15 están asociados con la enfermedad celíaca, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, trastornos alérgicos que dependen de los antígenos intestinales y también con enfermedades graves como el linfoma.
 - Finalmente, L. casei DG® induce un aumento significativo en el género *Lactobacillus* y una disminución estadísticamente significativa en el género *Ruminococcus*, que es un patobionte normalmente asociado con el SII. En pacientes sanos, este género está presente en cantidades bajas, mientras que en pacientes con SII normalmente está presente en cantidades altas. El tratamiento probiótico reduce el número de células de dichas bacterias. Este género puede verse como un tipo de bio-marcador biológico para el SII.
- Los resultados obtenidos al final del período de estudio de 18 semanas para cada paciente individual se resumen a continuación:
- L. casei DG® mejora el dolor abdominal y el grado de alivio del SII, aunque las diferencias con respecto al placebo no son estadísticamente significativas;
 - L. casei DG® induce un aumento significativo en el género *Lactobacillus* y una reducción significativa en el género *Ruminococcus*;
 - L. casei DG® induce un aumento significativo en los ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico y ácido acético), que están vinculados a una serie de actividades beneficiosas en la mucosa intestinal; Una reducción

drástica en las concentraciones de los mismos es típica de varias situaciones patológicas; y

- *L. casei* DG® induce una reducción significativa en las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-15.

Reivindicaciones

1. Composición que comprende bacterias y / o levaduras y / u otros microorganismos, tomados individualmente o en combinación, para usar en el tratamiento de los síntomas, preferiblemente dolor abdominal y molestias asociadas con el SII y / o para tratar el Síndrome del Intestino Irritable (SII) o también Patologías similares del aparato gastrointestinal en el que dichas bacterias pertenecen al género *Lactobacillus* y / o *Bifidobacterium*.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las bacterias del género *Lactobacillus* pertenecen a al menos una de las siguientes especies: *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus amylolyticus*, *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus aviaries*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus cellobiosus*, *Lactobacillus coryniformis*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus farciminis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gallinarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus kefiri*, *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus panis*, *Lactobacillus collinoides*, *Lactobacillus paraplantarum*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus pontis*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus salivarius* y *Lactobacillus sanfranciscensis*.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el *Lactobacillus paracasei* es la cepa de *L. casei* DG®, depositada con el número de depósito CNCMI 1572.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dichas bacterias del género *Bifidobacterium* pertenecen a al menos una de las siguientes especies: *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. catenulatum*, *B. angulatum*, *B. asteroides*, *B. boum*, *B. choerinum*, *B. coryneforme*, *B. cuniculi*, *B. denticolens*, *B. dentium*, *B. gallicum*, *B. gallinarum*, *B. indicum*, *B. inopinatum*, *B. lactis*, *B. magnum*, *B. merycicum*, *B. minimum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. pseudolongum*, *B. pullorum*, *B. ruminantium*, *B. saeculare*, *B. subtile*, *B. thermacidophilum*, *B. thermophilum* y *B. tsurumiense*.

5. La composición de acuerdo con una o cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha levadura pertenece al género *Saccharomyces*, preferiblemente a la especie *Saccharomyces cerevisiae* y / o *Saccharomyces boulardii*.

5

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dichas bacterias están vivas o muertas, como lisado, extracto o fracciones.

10 7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además productos metabólicos producidos por dichos microorganismos definidos como productos post-bióticos y / o cualquier otro producto derivado de bacterias.

15 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que las bacterias están en una cantidad que varía de 1 billón a 100 billones, preferiblemente 10-75 billones, más preferiblemente 15-50 billones, más preferiblemente 20-30 billones de bacterias vivas por cada ingesta.

20 9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición está formulada para uso oral, preferiblemente como píldoras, cápsulas, tabletas, polvos granulares, opérculos, gránulos solubles, bolsas, píldoras o viales bebibles, o se formula como líquido, preferiblemente como jarabe o bebida, o se agrega a los alimentos,
25 preferiblemente yogurt, queso o jugo de frutas; o está formulado en una forma que tiene un efecto tópico, preferiblemente en forma de enema.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la ingesta es de al menos 1-2 veces por día.

RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de una composición basada en bacterias y / o levaduras y / u otros microorganismos, tomados
5 individualmente o en combinación, para el tratamiento de los síntomas y / o para tratar el Síndrome del Intestino Irritable (IBS) o patologías similares que afectan al aparato gastrointestinal. En particular, las bacterias se seleccionan de entre los siguientes géneros: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Aerococcus* y *Enterococcus*.

10

[Figura 1]

CESIÓN DE DERECHOS PATRIMONIALES

Entre los suscritos a saber; **Andrea Biffi**, identificada como aparece al pie de su firma, obrando en nombre propio, domiciliada en **Via Mulino Vecchio 146 24059 URGANO (BERGAMO) Italia**, **Walter Fiore**, identificado como aparece al pie de su firma, obrando en nombre propio, domiciliado en **Via Salita Montone, 1, 84010 ATRANI (SALERNO), Italia** y **Ruggero Rossi** identificado como aparece al pie de su firma, obrando en nombre propio, domiciliado en **Via Federico Engels, 1 20153 MILANO, Italia** por una parte, que para los efectos aquí se llamará **LOS CEDENTES** y **XXXXXXXXXXXXXXXXXX**, identificado como aparece al pie de su firma, obrando en representación de la sociedad **SO FAR S.P.A.**, domiciliada en **VIA FIRENZE 40 20060 TREZZANO ROSA (MILANO)**, IT por la otra parte, se llamará **EL CESIONARIO**, hemos convenido en celebrar contrato de **CESIÓN DE DERECHOS DE LA PATENTE DE INVENCION DENOMINADA:**

NUEVO USO MEDICO DE LOS PROBIOTICOS

Que se rige por las siguientes cláusulas:

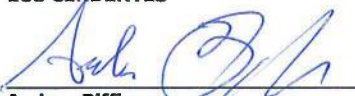
PRIMERA: LOS CEDENTES, ceden en favor de **EL CESIONARIO**, los derechos que tienen sobre la patente de invención en referencia.

SEGUNDA: La cesión de la patente de Invención a la que se refiere el presente documento surge efectos a partir de la fecha de su firma.

TERCERA: LOS CEDENTES y EL CESIONARIO, en forma conjunta, otorgan poder especial, amplio y suficiente a los doctores **CAROLINA VERA MATIZ**, Abogada en ejercicio con T.P.A. No. 91.835 y **JORGE E. VERA VARGAS**, Abogado en ejercicio, con T.P.A. No. 12122, para que continúen el trámite, ante la entidad oficial competente, de la solicitud de la patente de Invención aquí referida, actuaciones para las cuales se le confieren las facultades de recibir, transigir, conciliar, desistir, sustituir, revocar sustituciones, reasumir y renunciar. Una vez leído en su integridad el presente documento, fue aprobado por ambas partes.

Para constancia se firma en dos ejemplares del mismo tenor, en la ciudad de **XXXXXXXX** a los 24 días del mes de septiembre del año 2018

LOS CEDENTES


Andrea Biffi
D.I.


Walter Fiore
D.I.


Ruggero Rossi
D.I.

EL CESIONARIO


XXXXXXXXX Andrea Biffi, Chief Executive Officer
D.I.
En nombre y representación de la sociedad **SO FAR S.P.A.**

PATRIMONIAL RIGHTS ASSIGNMENT

Between the undersigned, namely **Andrea Biffi**, is identify as shown in her signature and acting in her own name, domiciled in **Via Mulino Vecchio 146 24059 URGANO (BERGAMO) Italia**, **Walter Fiore** is identify as shown in her signature and acting in her own name, domiciled in **Via Salita Montone, 1, 84010 ATRANI (SALERNO), Italia** AND y **Ruggero Rossi** is identify as shown in her signature and acting in her own name, domiciled in **Via Federico Engels, 1 20153 MILANO, Italia** who henceforth will be referred to as **THE ASSIGNOR**, and **XXXXXXXXXXXXXXXXXX**, is identify in his signature, acting in its capacity as legal representative of the company **SO FAR S.P.A.**, domiciled in **VIA FIRENZE 40 20060 TREZZANO ROSA (MILANO)**, IT will be referred to as **THE ASSIGNEE**, we hereby celebrate the assignment rights of the patent of invention named:

NEW MEDICAL USE OF PROBIOTICS

Governed by the following clauses

FIRST: THE ASSIGNORS assigns in favor of **THE ASSIGNEE**, the **PATRIMONIAL RIGHTS** that has over the patent of Invention in reference.

SECOND: The assignment of the patent Invention take effect from the date of its signature.

THIRD: The assignor and the assignee, by means of the written present, award special, wide and sufficient power to the lawyers **CAROLINA VERA MATIZ** lawyer in exercise with T.P.A. No. 91.835 and **JORGE VERA VARGAS**, lawyer in exercise with card T.P.A. No. 12122, in order that they request, before in the direction of new creations of the superintendence of industry and trade, or in the office competent entity, the record of the transfer here above-mentioned, action for which him the powers are awarded of receive, compromise, reconcile, revoking substitutions, re-taking up office and resigning. Once read in its totality the present document was approved on both parts. For witness, it is signed in two copies of the same tenor, in the city of **XXXXXXXX**, 24th September, 2018.

THE ASSIGNORS


Andrea Biffi
D.I.


Walter Fiore
D.I.


Ruggero Rossi
D.I.

THE ASSIGNEE


XXXXXXXXX Andrea Biffi, Chief Executive Officer
D.I.
On behalf and representation of the company **SO FAR S.P.A.**