

P R O B I O T I C O

Kyo-Dophilus[®]

Promotes Healthy Intestinal Function*

L. gasseri • B. bifidum • B. longum

Suplemento probiótico



Kyolic[®]
WAKUNAGA OF AMERICA CO., LTD
The Probiotics Leader

Magna[®]

Suplementos • Vitaminas • Minerales
la **VIA NATURAL**
para sentirse mejor!

DEFINICIÓN DE PROBIÓTICOS

Diversos factores deterioran la microflora gastrointestinal (bacterias que residen en el estómago y en el tracto intestinal) incluyendo los antibióticos, viajar en automóvil o en avión, el estrés (físico y psicológico) los medicamentos, el clima, los patógenos, cambios de dieta y el envejecimiento.^{1,2}

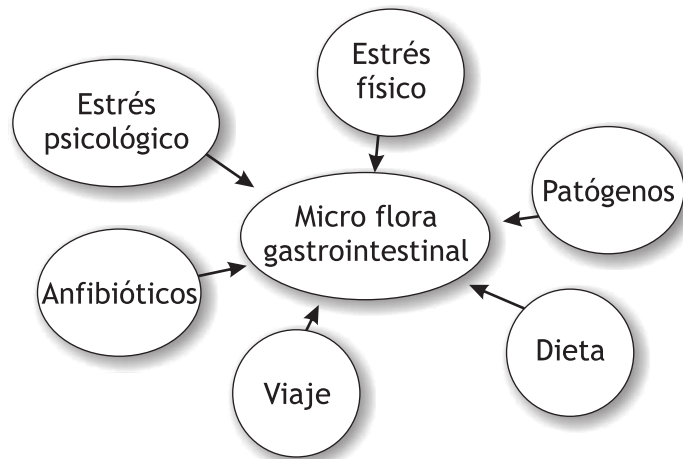


Figura 1. Diversos factores que afectan la micro flora gastrointestinal

Los probióticos son microorganismos o sustancias que ayudan a mejorar el equilibrio de los microorganismos en el tracto intestinal. Los probióticos ayudan a restaurar el equilibrio de bacterias beneficiosas, creando así un ambiente más saludable en el tracto intestinal

EFECTOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS WAKUNAGA (KYODOPHILUS)

Reducen la diarrea y el estreñimiento

Con el uso de probióticos de Wakunaga se ha observado mejoría en diarrea y estreñimiento conduciendo a la normalización en el tracto intestinal. Un estudio clínico con 180 pacientes de instalaciones médicas diferentes en Japón observó mejoras significativas en pacientes con heces blandas o diarrea al tomar un producto probiótico de Wakunaga que contiene los *Lactobacillus Gasseri* (*L.gasseri*) y *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*) (Tabla 1).³ La consistencia y el olor de las heces también mejoró (Tabla 2).

En comparación, la mejoría en la diarrea, se observó en menos del 45% de los pacientes tratados con placebo. Un estudio clínico más pequeño realizado por Dr. Honma et al.⁴ observó una reducción de la diarrea en el 94% de los pacientes (18 en total) que tomaban los mismos probióticos (Tabla 3). Otro estudio piloto con este probiótico dirigido por el Dr. Terry Willard en Calgary, Canadá, demostró una mejora significativa en 11 de los 13 pacientes con diarrea.⁵

Tabla 2. Efecto del producto multi-cepa que incluye *L. gasseri* y *B. bifidum* en Diarrea

Detalles	Mejoría significativa	Mejoría Moderada	Mejoría Leve	Ningún cambio	TOTAL	Porcentaje
Frecuencia	34	47	28	1	110	99%
Dureza	34	48	29	1	116	96%
Olor	15	9	5	5	34	85%

Resultado de las pruebas clínicas internas

Tabla 5. Efecto del producto multi-cepa que incluye *L. gasseri* y *B. bifidum* en el estreñimiento

Detalles	Mejoría significativa	Mejoría Moderada	Mejoría Leve	Ningún cambio	TOTAL	Porcentaje
Frecuencia	24	19	13	6	62	90%
Dureza	18	18	18	8	62	87%
Olor	1	5	10	5	20	80%

Resultado de las pruebas clínicas internas

Con respecto al estreñimiento, un estudio clínico con 39 pacientes demostró una mejoría en 95% de los sujetos después de tomar un producto de cepas múltiples incluyendo *L. gasseri* y *B. bifidum*. de Wakunaga (Tabla 4).⁴

Otro estudio clínico utilizando el mismo producto mostró una mejoría en 56 de 62 sujetos con estreñimiento (Tabla 5).³ La distensión abdominal mejoró en 63 de 66 sujetos y la frecuencia, dureza y olor también mejoraron (Tabla 6).

El *B. bifidum* ha demostrado reducir el estreñimiento del colon en el 83% de los sujetos (Tabla 4).³ *Bifidobacteria* y *L. gasseri* producen grandes cantidades de ácido acético y láctico, respectivamente y es probable que este efecto como la adherencia de estas cepas a la mucosa intestinal son las responsables de la mejoría en el estreñimiento.^{4,6,7}

Tabla 1. Beneficios del producto multi-cepa incluyendo *L. gasseri* y *B. bifidum* para mejorar condiciones intestinales

Detalles	Muy útil	Relativamente útil	Muy poco útil	No útil	No deseable	TOTAL	Porcentaje de mejora
Eces blandas	36	49	26	5	0	116	96%
Estreñimiento	20	25	13	6	0	64	91%
TOTAL	56	74	39	11	0	180	94%

Resultado de las pruebas clínicas internas

Tabla 4. *B. bifidum* reduce el estreñimiento del colon

Detalle	Muy efectiva	Relativamente efectiva	No especialmente efectiva	Número de clases
Estreñimiento del colon	12	3	3	18

Bifidobacterium bifidum (G9-1) fue significativamente efectivo para recuperar el mantenimiento de las cantidades de heces y su condición con una dieta baja en fibra. Además, aumentó las bacterias amigables en los intestinos y redujo las bacterias malas como la *E. coli*. La ingesta de G9-1 también redujo la diarrea causada por la lectina. Por lo tanto, G9-1 debe ser beneficiosa para mantener la flora y la condición intestinal sana y normalizando la flora intestinal.⁵⁵

El estreñimiento ocasionado por una dieta baja en fibra se redujo significativamente y se normalizó a una población equilibrada de bacterias buenas en la flora intestinal. Además, el amoníaco, el colesterol, el triacilglicerol y otros marcadores en la sangre han mejorado significativamente. También se recuperó el contenido de agua en las heces al igual que el nivel normal incluso por dietas bajas en fibra. La población de la flora intestinal ha mejorado significativamente también flora intestinal. Este *Bifidobacterium* obviamente es eficaz para la salud intestinal.⁵⁶

Apoyo en la Lucha contra las Infecciones por Levadura

En un estudio clínico piloto con 36 pacientes con candidiasis *Candida albicans*, 89% presentaron puntajes de síntomas de *Candida albicans* más bajos después de tomar un suplemento probiótico que contenía el *L. gasseri* y *B. bifidum* de los probióticos Wakunaga.⁸ Setenta y dos por ciento (72%) presentaron una mejora superior al 25% en los puntajes y 33% presentaron una mejoría de más del 50% en los puntajes.⁸ En dos pacientes, de dos y cuatro años, desaparecieron totalmente los síntomas después de un mes sin ningún cambio en la dieta o en otros suplementos.⁸

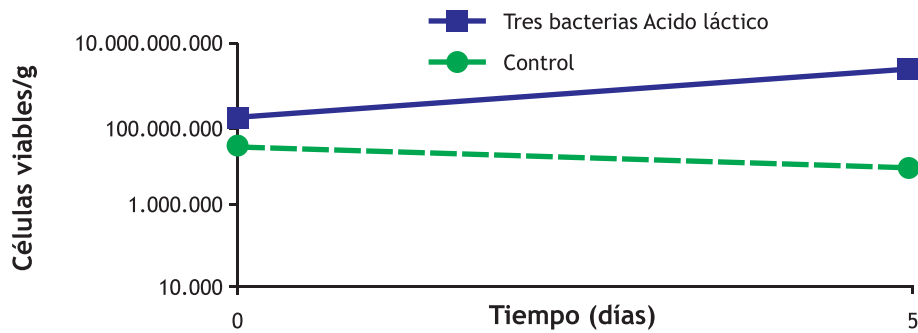
CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS WAKUNAGA

Inhiben el Crecimiento de Bacterias Patógenas

Las bacterias del ácido láctico han demostrado inhibir el crecimiento de bacterias patógenas y su producción de toxinas.^{4,6,7,10,11,19} Las bacterias *L. gasseri* tienen una capacidad superior para producir ácido láctico así como sustancias anti-bacterianas y por lo tanto suprimen patógenos.^{4,6,7,10} *B. bifidum* particularmente protege al cuerpo de las bacterias nocivas al adherirse a la mucosa intestinal, mediante la producción de ácido acético,^{4,6,7,10,11} y activando macrófagos que también producen sustancias que suprimen las bacterias perjudiciales. *L. gasseri* también activa los macrófagos pero su efecto es más débil que el de *B. bifidum*.⁶ Yamashita et al.¹² encontraron que ratas que libres de gérmenes a quienes se les había

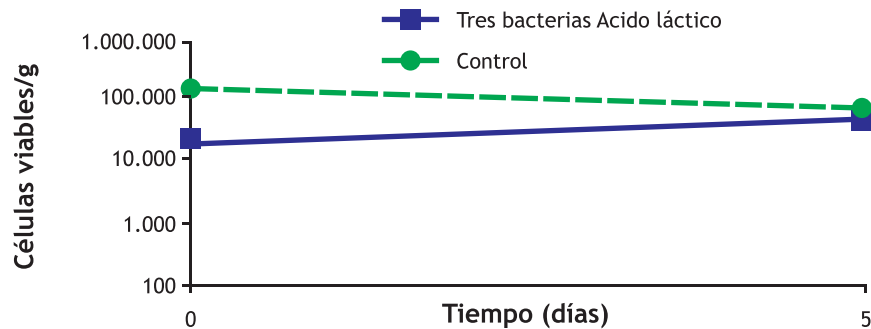
administrado *B. bifidum* y *L. gasseri* de Wakunaga junto con *E. Coli*. Se observó suprimido el crecimiento de *E. coli* en varias escalas logarítmicas (*E. coli* pasó de 10^8 a 10^{10} sin y de 10^8 a 10^6 con bacterias amigables). Cuando se administró *B. bifidum* y *L. gasseri* de Wakunaga antes de la *E. coli*, también evitó el deterioro de las vellosidades del tracto intestinal.¹¹

Figura 2. Las bacterias de ácido láctico reducen las *E. coli* en heces después del consumo de carne seca.



Yamashita, M. et al. Clinics and Microorganisms 13(6): 729-38

Figura 3. Las bacterias de ácido láctico reducen *S. aureus* en heces después del consumo de carne seca.

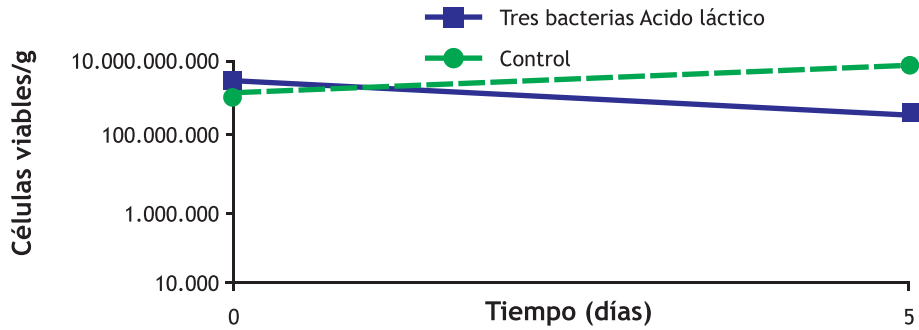


Yamashita, M. et al. 1987 Clinics and Microorganisms 13(6): 729- 38

Mejoran el Crecimiento de otras Bacterias Amigables

B. bifidum y *L. gasseri* de Wakunaga en combinación con *S. Faecalis* demostraron mejorar el crecimiento de bacterias amigables, tales como *L. plantarum* (Figura 4), las que normalmente se suprimen por la ingesta de una dieta alta en carne.¹²

Figura 4. Las bacterias de ácido láctico mantienen *L. plantarum* amigable en las heces después del consumo de carne seca

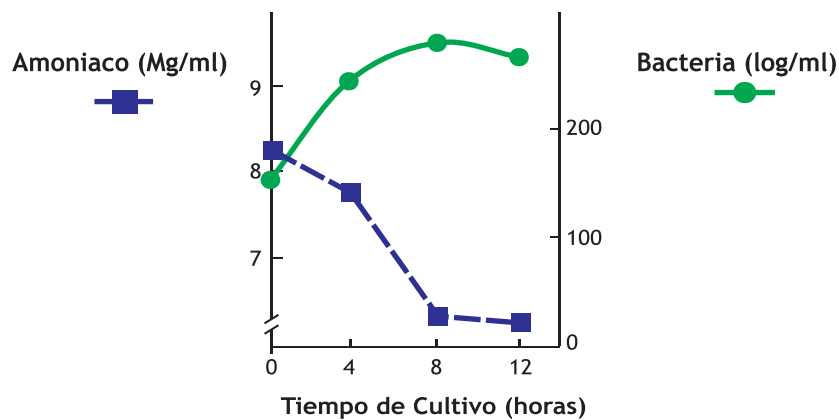


Yamashita, M. et al. 1987. Clinics and Microorganisms 13(b): 729-38

Reducen los compuestos tóxicos / carcinogénicos producidos en el tracto intestinal

Los probióticos Wakunaga han demostrado suprimir la producción de sustancias nocivas tales como amoníaco, indol y sulfuro de hidrogeno (ácido sulfhídrico), que son cancerígenos y nocivos para el hígado.^{4,12,13} Las *Bifidobacterias* de Wakunaga “reciclan” las toxinas como el amoníaco utilizándolo como una fuente importante de nitrógeno para su propia síntesis de proteínas durante su fase de crecimiento (Figura 5).^{13,14} Las bacterias *Bifidobacterium* y *L. gasseri* descomponen las nitrosamidas y pueden también suprimir la producción de nitrosamidas en los intestinos.¹⁵

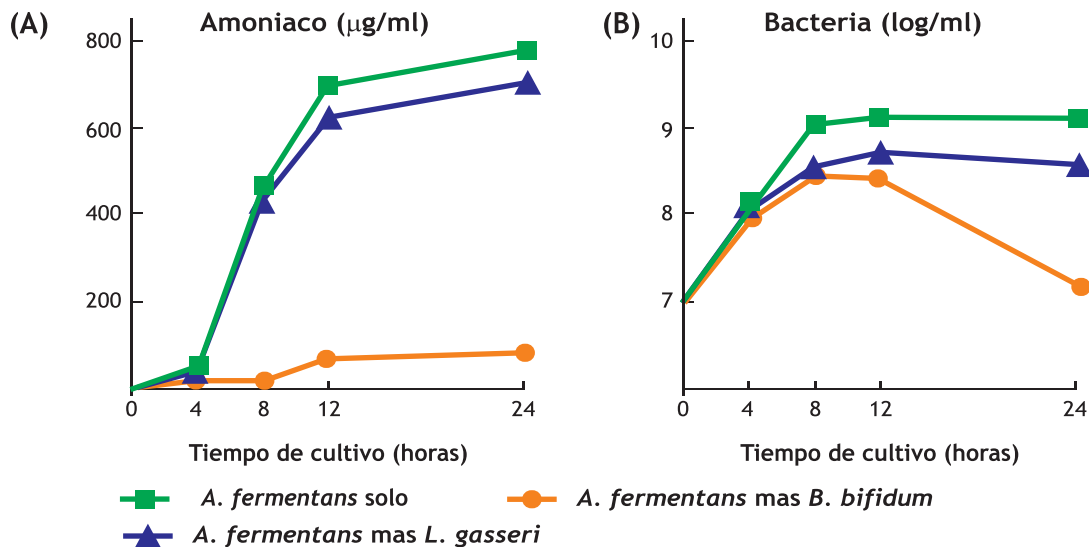
Figura 5. Crecimiento de *B. bifidum* y amoníaco en cultivo como una función del tiempo



Yamamoto T, et al. 1986. Basic and Clinics. 20(14):6971-7.

Yamamoto et al. evaluaron los efectos de *B. bifidum* y *L. gasseri* de Wakunaga en el crecimiento in vitro de bacterias de putrefacción de origen humano y su producción de sustancias descompuestas.¹³ En concreto, se midieron las cantidades de amoníaco, indol, ácido sulfhídrico y fenoles volátiles producidos por las seis principales bacterias de putrefacción de fuente humana. Los seis productores de toxinas fueron *Bacteroides uniformis*, *Acidaminococcus fermentans*, *Clostridium clostidiiforme*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacer freundii*. Al cultivar estas seis cepas con *B. bifidum* y *L. gasseri* de Wakunaga encontraron que *B. bifidum* suprimió la producción de amoníaco en un grado mayor que *L. gasseri*, pero su efecto combinado con *S. faecalis* fue aún mayor en una amplia variedad de bacterias productoras de amoníaco (Figuras 6A y 6B). Los probióticos Wakunaga acidificaron el medio e inhibieron el crecimiento de estos productores de toxinas. Cuando se cultivaron con bacterias que producen indol, *B. bifidum* y *L. Gasseri* junto con *S. faecalis* suprimieron significativamente la producción de ácido sulfhídrico y fenoles volátiles y su combinación fue más efectiva que sus efectos individuales.

Figura 6. *L. Gasseri* y *B. bifidum* suprimieron la producción de amoníaco por *A. fermentans*

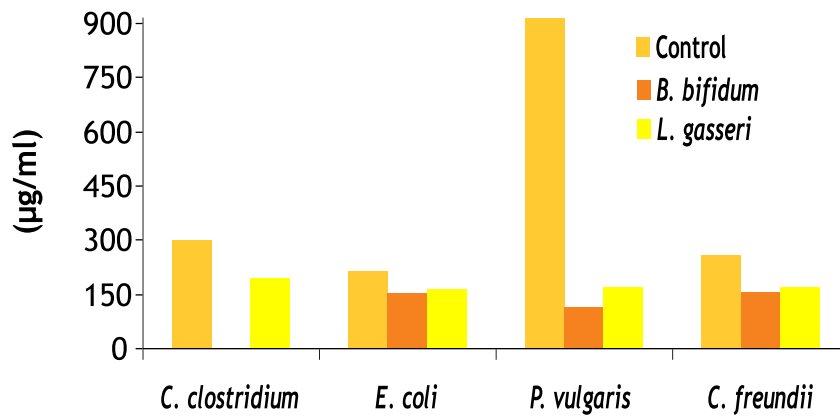


Yamamoto, T, et al 1986 Basics and Clinics. 20(14):6971-7.

Yamashita et al.¹² evaluaron los efectos de *B. bifidum* y *L. gasseri* de Wakunaga junto con *S. faecalis* en el crecimiento in vivo de bacterias y su producción de sustancias descompuestas. Una dieta alta en proteínas (carne seca) suministrada a ratas normales aumentó la producción de las sustancias putrefactas en el tracto intestinal y en las heces. En esa dieta, la producción de amoníaco aumentó casi tres veces e indol casi cinco veces. Cuando se suministraron los probióticos Wakunaga junto con la dieta alta en proteínas, la producción de amoníaco se eliminó significativamente. En una dieta con caseína (proteína de leche), los probióticos Wakunaga redujeron la producción de amoníaco en el tracto intestinal de 20% a 40% y la producción en la vena porta en 17% en comparación con los controles. Por lo tanto, los

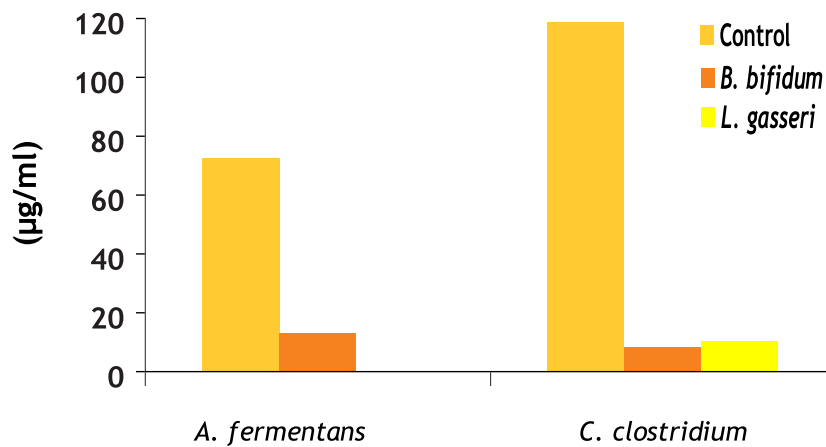
probióticos Wakunaga suprimen el aumento de sustancias putrefactas producidas en el tracto intestinal por un consumo alto en proteína. La dieta con carne de res también causó un aumento en las bacterias patógenas y una disminución de los lactobacilos mientras que las bacterias patógenas siguieron siendo las mismas y los lactobacilos aumentaron cuando las dietas fueron enriquecidas con probióticos Wakunaga.

Figura 7. Los probióticos Wakunaga suprimen la producción de amoníaco generado por bacterias putrefactas



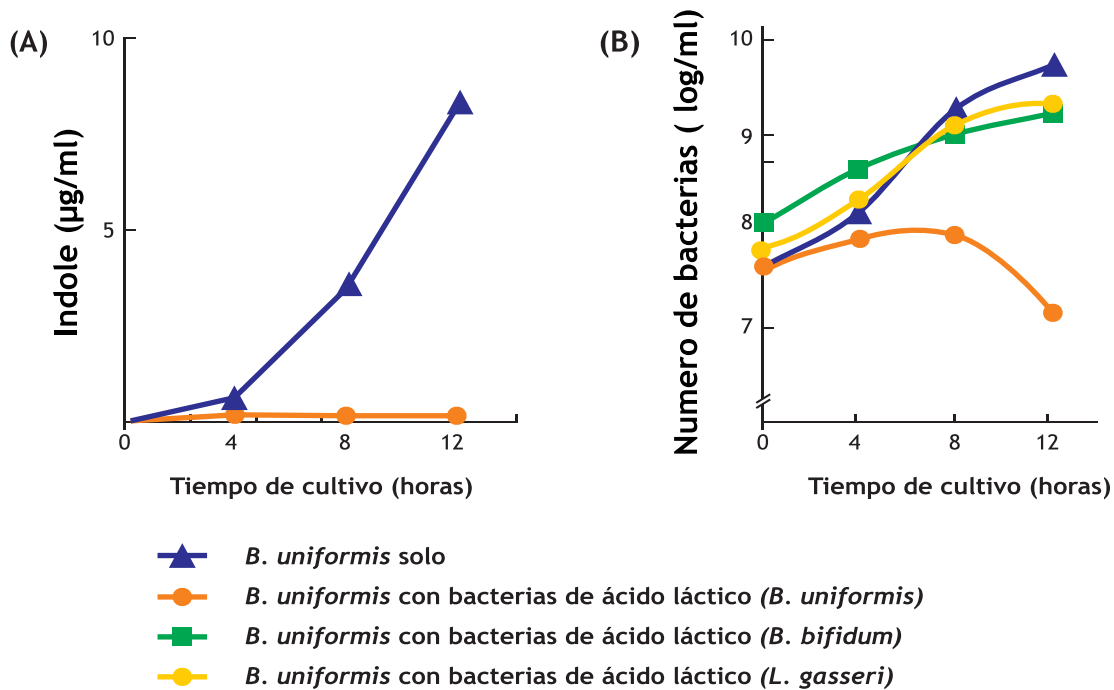
Yamamoto. T. et al Basics and Clinics 20 123, 1986

Figura 8. *L. gasseri* y *B. bifidum* suprimen la producción de ácido sulfhídrico



Yamamoto. T. et al Basics and Clinics 20 123, 1986

Figura 9. Los Probióticos Wakunaga suprimen la producción de indol y el crecimiento de *B. uniformis*



Yamashita M, et al. 1986. Clinics and Microorganisms. 13(6):729-38

Aumenta Inmunidad / Resistencia a las Bacterias

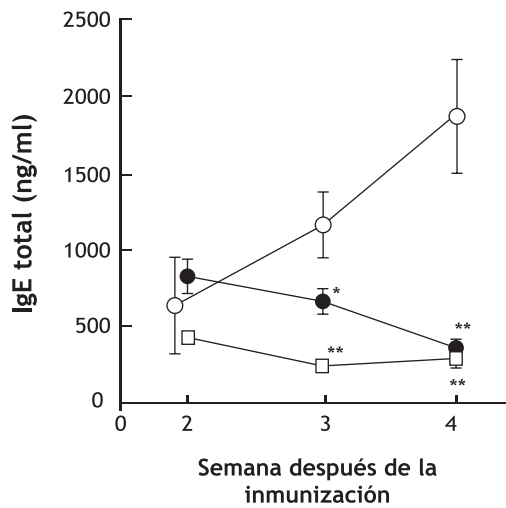
Las bacterias ácido lácticas han demostrado mejorar la respuesta inmune aumentando la resistencia a la infección.^{4,6,11,16-20,33} *Bifidobacteria* y *L. gasseri* de Wakunaga han demostrado activar los macrófagos que producen sustancias que inhiben las bacterias nocivas.^{4,6,11} *L. gasseri* ha demostrado mejorar la capacidad fagocítica de los macrófagos o la capacidad de estas células inmunes para atrapar y quitar organismos extraños. El suplemento de *L. gasseri* en la dieta ha demostrado mejorar la remoción o eliminación de la bacteria *E. coli*¹⁶ gram-negativa inyectada por vía intravenosa. La ingesta de *L. gasseri* también dobló la cantidad de Kupffer en células inmunes, que son responsables por the clearance de la circulación de bacterias.¹⁶ El consumo de *L. gasseri* y *B. bifidum* juntos produjeron un aumento de cuatro veces en IgA (Inmunoglobulina A) contra la *Salmonella Thyphi* Ty21a cuando sujetos humanos consumieron bacterias antes de la infección con este organismo.¹⁷ La IgA secretora es una inmunoglobulina que protege la mucosa del tracto intestinal recubriendo los patógenos y dificultando que se adhieran a la mucosa.^{17,18}

Incluso si las bacterias vivas llegan a los intestinos como bacterias muertas o como bacterias vivas que han muerto por exposición al ácido gástrico, a la bilis o a jugos intestinales, los componentes de la bacteria, tales como las paredes celulares las bacterias de ácido láctico, se

absorben en el cuerpo mejorando los mecanismos de defensa.^{16,19} *B. bifidum* también ha demostrado eliminar la producción de IgE total y antígena (Figuras 10 y 11), lo cual sugiere que es benéfica en el tratamiento de enfermedades alérgicas dependientes de IgE.⁵³

Se confirmó que *L. gasseri* y *B. bifidum* de Wakunaga aumenta el número de macrófagos.¹⁵ y han demostrado efectos estimulantes del sistema inmune y efectos antiinflamatorios al disminuir el plasma y los niveles en el bazo de LPS-inducida IL-6, IFN- ψ y TNF- α , relativa con los controles.⁵³

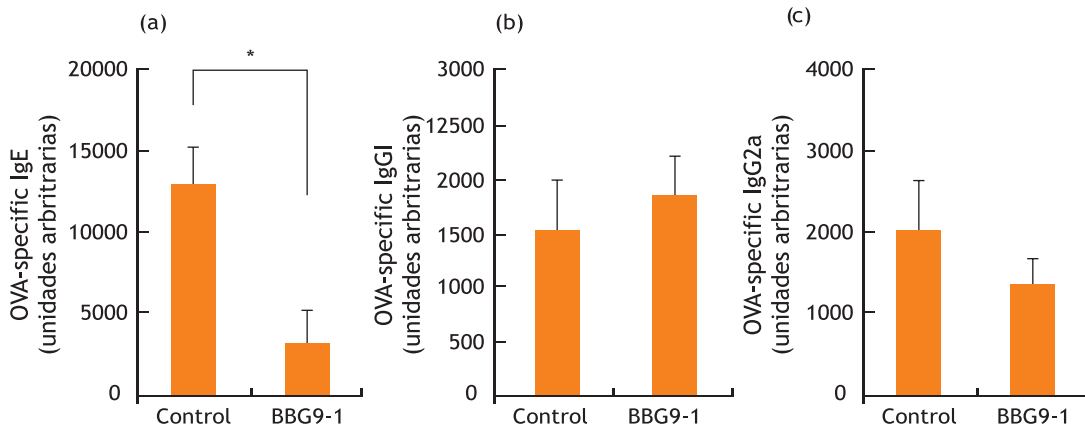
Figura 10. Efecto de la administración oral de Wakunaga's *B. Bifidum* en el nivel total de suero IgE



Ohno H, et al. 2005. Biol Pharm Bull. 28(8):1462-6.

Cada punto (círculo abierto: control, círculo cerrado: BGG9-1, cuadrado abierto; no sensitivo) representa la media +_S.E. de 6 animales *, ** Significancia estadística de la diferencia del grupo control p<0.05, p<0.01, respectivamente

Figura 11. Efecto de la administración oral de Wakunaga's *B. Bifidum* en los niveles en suero de IgE Ovoalbúmina (a), IgG1 (b) y IG2a (c)



Ohno H, et al. 2005. Biol Pharm Bull. 28(8):1462-6.

Producción de vitaminas y otros factores nutricionales

L. gasseri y *B. bifidum* de Wakunaga han demostrado producir vitamina B₁.⁶ Además, *L. gasseri* puede apoyar la absorción de B₁, inhibiendo el crecimiento de bacterias aneurinase, que descomponen la vitamina B₁.⁶ Después de la administración oral de *Bifidobacterium* en lactantes, el mayor número de bacterias en el tracto intestinal produjo aumento de dos a tres veces en la producción de vitamina B₁.^{6,21} *Bifidobacterium* también es capaz de producir B₆, B₉, B₁₂, ácido fólico y una variedad de aminoácidos.^{19,22,23}

Reducción del Colesterol

Varios estudios han sugerido un efecto reductor del colesterol a partir de las bacterias del ácido láctico.^{2,4,6,9,19,24,25,57-59} Las bacterias intestinales han demostrado convertir el colesterol en una forma menos absorbible (coprostanol) dificultando su absorción en el tracto intestinal.² Los bebés alimentados con biberón han demostrado tener niveles de colesterol en suero más bajos cuando los lactobacilos predominan en su intestino.² *L. Gasseri* ha demostrado su capacidad hipocolesterolemica al suprimir la reabsorción de bilis a la circulación enterohepática y mejorar la excreción de ácidos esteroides en las heces. *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) ha demostrado reducir el colesterol total en pacientes con hipercolesterolemia moderada,⁵⁷ como también en modelos con hipercolesterolemia inducida mediante el aumento de la excreción del colesterol.⁵⁸ Otro estudio reportó que *B. Longum* no solo reduce significativamente el colesterol total pero también reduce el nivel de colesterol LDL e incrementa un poco el colesterol HDL.⁵⁹ Los sujetos que consumen productos lácteos con cultivos de ácido láctico han experimentado una reducción en los niveles de colesterol mientras que los productos lácteos sin cultivo no muestran tal efecto.²⁴

B. bifidum y *L. Gasseri* de Wakunaga específicamente han demostrado descomponer el colesterol *in vitro*, con *B. Bifidum* mostrando los efectos más significativos.^{4,6} El crecimiento de *B. Bifidum* se encontró inversamente relacionado con la rata de recuperación del colesterol siendo que cuando se encontró más *B. Bifidum* menos fueron los niveles de colesterol.⁶ Honma et al. mostró que *B. Bifidum* y *L. Gasseri* disminuyeron la síntesis del colesterol por los linfocitos inhibiendo la enzima (HMG-CoA reductasa) que es la encargada de sintetizar el colesterol. El consumo de 3×10^{10} de *B. Bifidum* por día resulta en una disminución significativa tanto en el colesterol total como en el LDL.⁶ Otro estudio encontró que *B. Bifidum* redujo significativamente no solo los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma e hígado pero también en nivel de la glucosa en plasma en hipercolesterolemia e hiperglicemia.⁵⁴

Figura 12. *B. bifidum* reduce el colesterol en el suero resultado de una dieta alta en colesterol

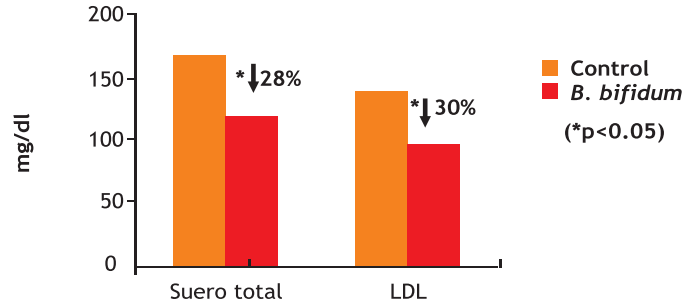


Figura 13. *L. gasseri* reduce el colesterol LDL resultado de una dieta alta en colesterol

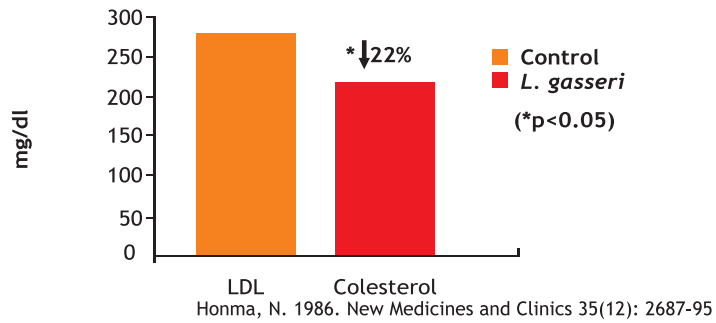
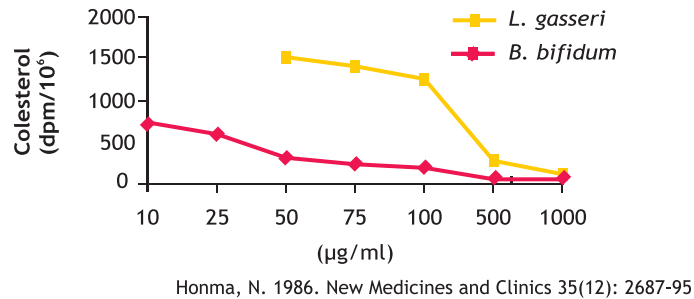


Figura 14. *L. gasseri* y *B. bifidum* suprimen la síntesis de colesterol en linfocitos humanos



Reduce Diarrea y Estreñimiento

Las *bifidobacteria* y los *L. gasseri* producen cantidades sustanciales de ácido acético y láctico, respectivamente, y es probable que tanto este efecto como la adherencia de las cepas a la mucosa intestinal sean los responsables en la mejoría del estreñimiento.^{4,6,7}

B. bifidum (G9-1) de los probióticos de Wakunaga fue significativamente eficaz en la recuperación y mantenimiento de las cantidades de heces y sus condiciones en dietas bajas en fibra. Adicionalmente aumento las bacterias amigables en el intestino y redujo las patógenas como la *E. Coli*. El consumo de *B. bifidum* (G9-1) redujo la diarrea causada por la lectina. Se concluye que *B. bifidum* (G9-1) de los probióticos de Wakunaga son beneficioso para el mantenimiento de una flora intestinal saludable.⁵⁵

El estreñimiento causado por una dieta baja en fibra se redujo significativamente y se normalizó a una población balanceada de bacteria amigable en la flora intestinal. Adicionalmente, los niveles de amoníaco, colesterol y triglicéridos y otros marcadores sanguíneos mejoraron significativamente. También se recuperó el contenido de agua en las heces a un nivel normal incluso con una dieta baja en fibra. La población de la flora intestinal se mejoró significativamente también. *B. bifidum* (G9-1) de los probióticos de Wakunaga es obviamente benéfico para la salud intestinal.⁵⁶

Alivia la Flatulencia

Las bacterias de ácido láctico han demostrado inhibir el crecimiento de bacterias patógenas y su producción de toxinas y de gases.^{4,12,13,26} La variación como producción y olor pueden deberse a variaciones en las bacterias residentes en el tracto intestinal.²⁷⁻²⁹ Consumir bacterias con ácido láctico puede tener un doble efecto en la producción de gases: 1) menos ácido sulfhídrico se produce en un ambiente ácido³⁰ (bacterias amigables producen ácido láctico y acético, reduciendo el pH del tracto intestinal^{4,6,7} y 2) algunas bacterias amigables pueden alterar la flora preexistente, por lo tanto alterar la producción y composición de gases.²⁶ Los antibióticos, al alterar las bacterias intestinales, han demostrado tanto aumentar como disminuir la producción de gases.²⁷ Un estudio clínico piloto utilizando *L. gasseri* y *B. bifidum* de Wakunaga observó una disminución en flatulencia en 42% en 15 de 36 sujetos.⁸

Características para que un Probiótico sea Efectivo³¹

- Selección de cepas ideales
- Estabilidad en condiciones normales de exposición
- Capacidad para soportar el ácido en el estómago
- Número suficiente para su implantación
- Adherencia de las bacterias al tracto intestinal
- Distribución en todo el tracto intestinal
- Recuperación después de la ingesta oral
- Seguridad confirmada

CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LOS PROBIÓTICOS WAKUNAGA: Cepas humanas para adaptación ideal

La estabilidad de las bacterias de los productos de bacterias del ácido láctico varían mucho dependiendo de los tipos de bacterias que se utilicen, cepas, tecnología de producción, etc. De acuerdo con varios especialistas en el campo de la microbiología las cepas humanas son una mejor opción para los suplementos que cepas no humanas.³¹⁻³³ Por lo tanto, la bacteria del ácido láctico utilizada en los probióticos Wakunaga son cepas humanas que son adecuadas para la producción y la supervivencia en el tracto intestinal humano.

No requiere refrigeración / Estable a temperatura ambiente

Debido a los métodos únicos de procesamiento que se utilizan en la fabricación de los probióticos de Wakunaga las bacterias son estables a temperatura ambiente y no requieren refrigeración. Datos de vida útil en estantería recopilados durante más de tres años por un laboratorio independiente han confirmado más de 109 recuentos de células viables para cada uno de los probióticos Wakunaga.^{34,35} A temperatura ambiente (77°F o 25°C) cada uno de los productos de probióticos Wakunaga mantuvo su alto recuento de células viables durante tres años (Figuras 15, 16 y 17). *L. gasseri* ha demostrado conservar su viabilidad hasta por seis años a temperatura ambiente de acuerdo con las mediciones tomadas de muestras de estantería (Figura 18). Esta estabilidad hace que los probióticos de Wakunaga sean ideales para viajes y uso diario (Figura 19). (Para que la vida útil sea óptima deben evitarse la humedad, altas temperaturas y la exposición directa al sol).

Figura 15. Vida Util estantería tres años Cápsulas Kyo-Dophilus[®] (77°F / 25°C)

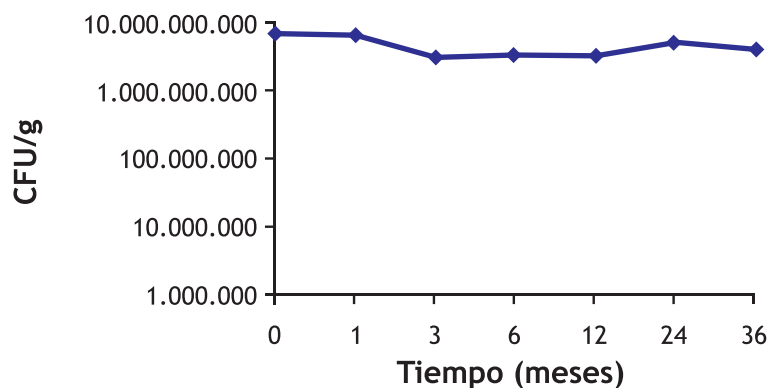


Figura 16. Vida Util estantería tres años Tabletas Kyo-Dophilus[®] (77°F / 25°C)

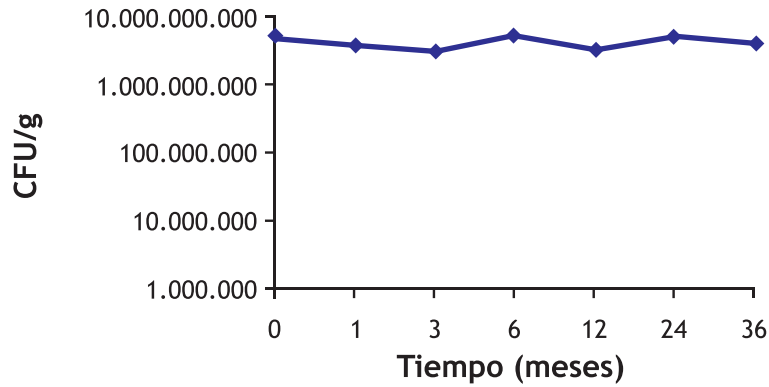


Figura 17. Vida Util estantería tres años Tabletas *L. gasserri* (77°F / 25°C)

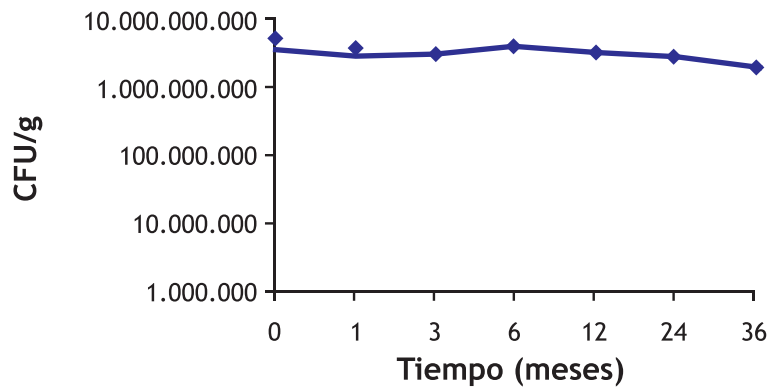


Figura 18. Vida Util estantería 6 años *L. gasserri* (77°F / 25°C)

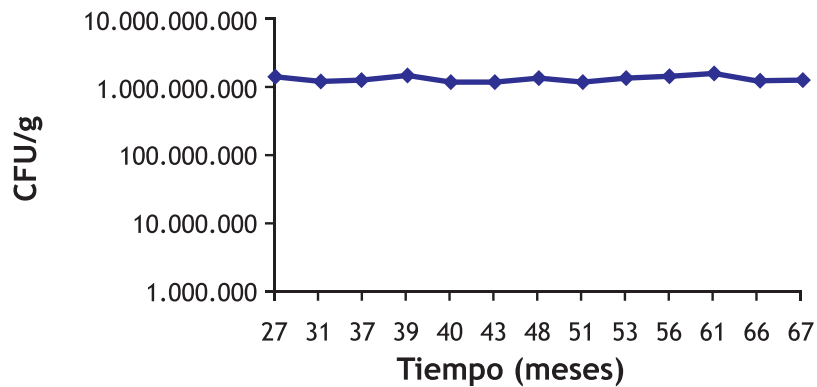
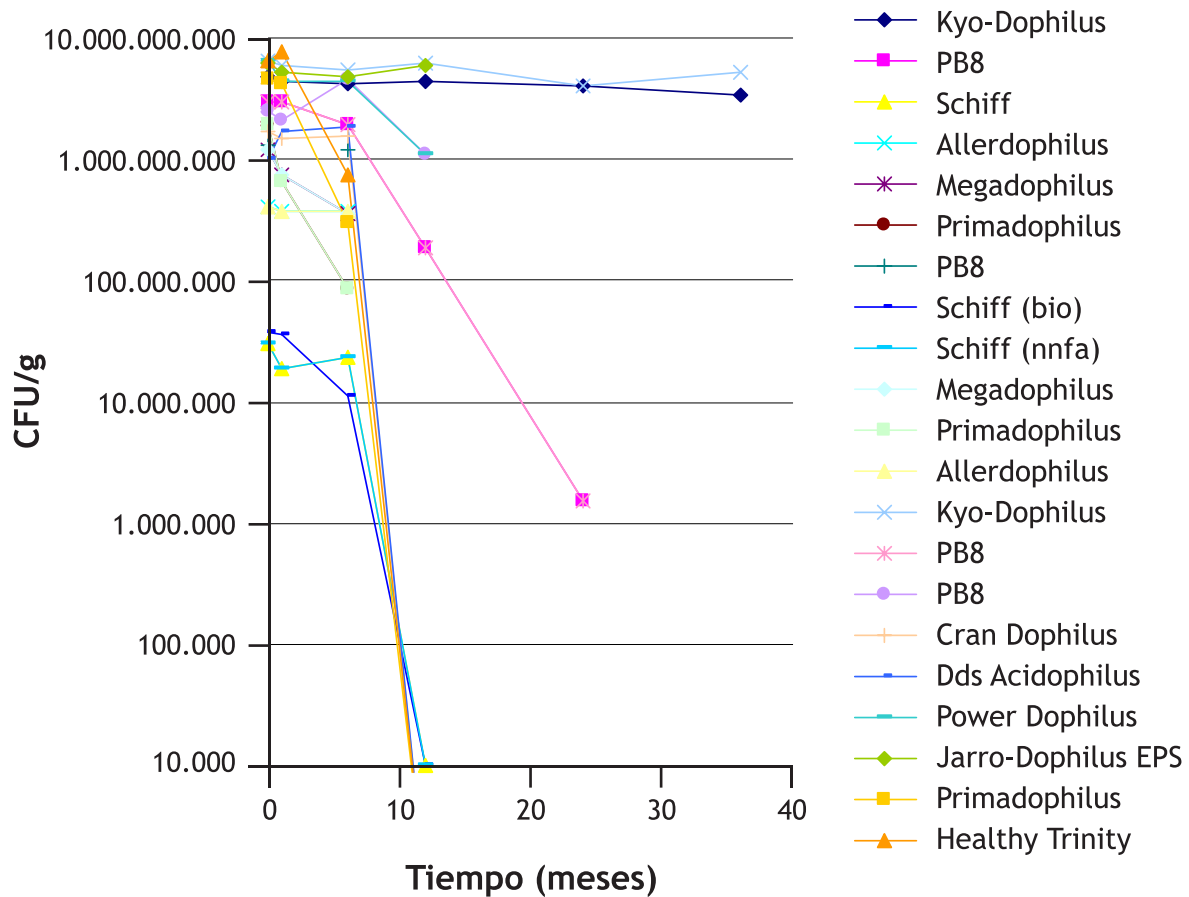


Figura 19. Comparación de la estabilidad en diversos productos de probióticos disponibles en el mercado



Influencia de la refrigeración en los Probióticos

La humedad mata las células probióticas en los productos comerciales y reduce su estabilidad y eficacia de manera significativa. Muchos productos inestables son mantenidos en la nevera para disminuir su degradación. Se analizaron 6 probióticos comerciales bajo simulaciones de consumo diario de acuerdo a la figuras 20, 21, 22. Los resultados muestran que la condensación redujo el número viable de células. La refrigeración no garantiza la estabilidad de los probióticos en los productos comerciales que así lo indican sus etiquetas. Los frascos plásticos no son ideales para proteger los probióticos de la humedad. Se encontró que los probióticos de Wakunaga son los mas estables y puede ser útil como lo demuestra su eficacia

Figura 20. Condiciones de Prueba

Condición de Almacenamiento	Condición cuando el producto se saca del refrigerador	Tapa abierta	Frecuencia	Intervalo de tiempo Medida de células vivas (meses)
4°C	30°C 65% de humedad	Abierto inmediatamente. Mantener abierto 5 minutos	Repetir todos los días	1 mes
4°C	30°C 65% de humedad	Mantener 1 hora con la tapa cerrada. Luego abrir la tapa por 5 minutos	Repetir todos los días	1 mes
4°C	30°C 65% de humedad	Mantener la tapa cerrada por 5 minutos	Repetir todos los días	Mes 0, 1, 3

Figura 21. Resultado (1):

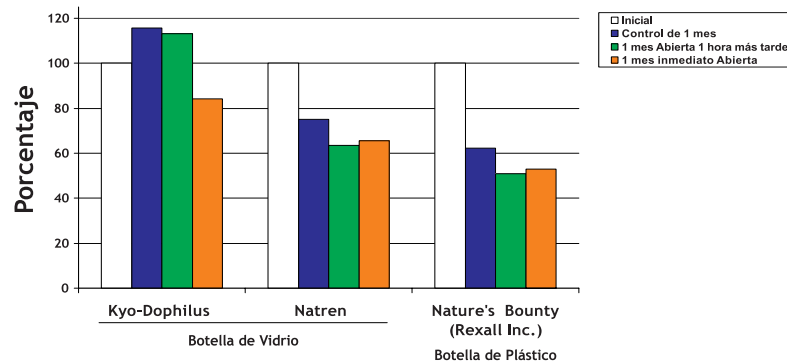
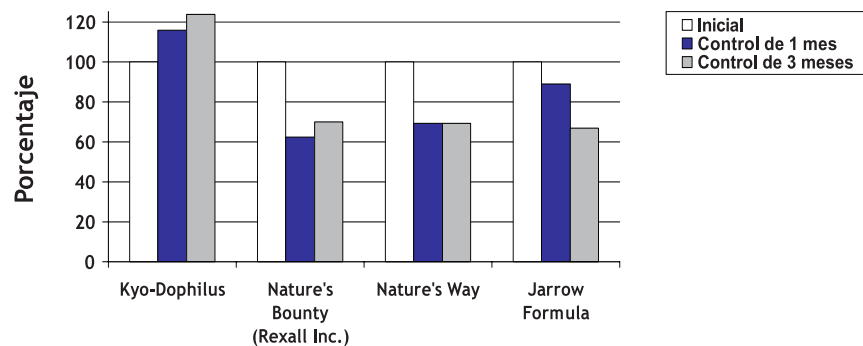


Figura 22. Resultado (2): Comparativa de control sin abrir



Capaz de soportar el ácido del estómago

Los ácidos en un estómago vacío son muy fuertes (pH de 1 a 2) y pocas cepas pueden soportar estas condiciones extremas por periodos largos de tiempo.^{31,36-38} Las cepas lácteas, tales como *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*, son menos resistentes al ácido que las bacteria lacticas. Menos de 10³/ml *Bifidobacterium* se encuentran en un estómago vacío. Después de consumir una comida, el contenido del estómago se vuelve menos ácido debido a su dilución por los alimentos (pH alrededor de 4) permitiendo la supervivencia de las bacterias.³⁸⁻⁴³ Además, se ha encontrado que la disminución de la acidez después del consumo de alimentos permite que se doble la población de *Bifidobacterium* (10⁴ a 10⁸/ml).⁸ Pruebas de laboratorio independientes han demostrado que los probióticos Wakunaga pueden mantener su viabilidad con un pH 3.0 durante dos o tres horas (Tabla 5 y Tabla 6).⁴³⁻⁴⁵ Por lo tanto, estas bacterias pueden resistir los ácidos del estómago cuando se ingieren con una comida y llegan a su destino final para colonizar.

Figura 23. Variaciones de pH en el estómago

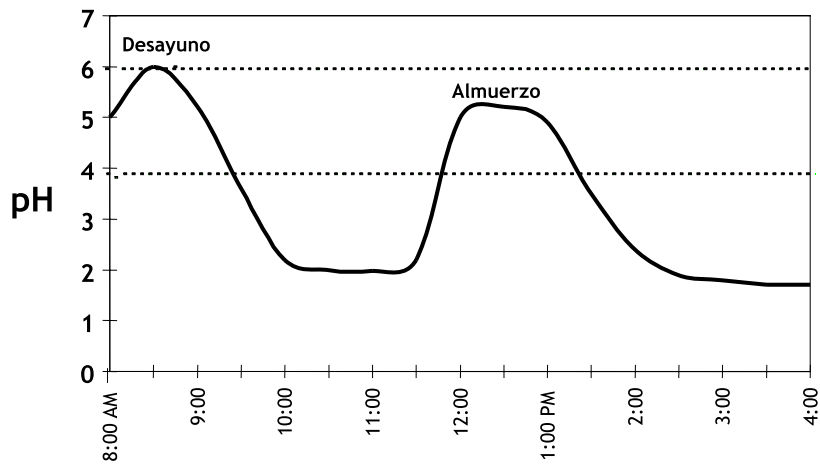


Tabla 5

Prueba de supervivencia a la acidez de <i>L. gasseri</i> en Kyo-Dophilus® (x 10 ⁹ cfu/g)		
Tiempo (horas)	pH 3.5	pH 4.0
0	1.90	1.80
1	2.40	3.30
2	2.20	2.40
3	2.00	2.20
Cápsula Kyo-Dophilus® (Lote # 031990 881006)		

Tabla 6

Prueba de supervivencia a la acidez de <i>L. gasseri</i> y <i>Bifidobacterium</i> (Número total de <i>B. bifidum</i> y <i>B. longum</i>) en Kyo-Dophilus [®] (x 10 ⁹ CFU/g)					
<i>Lactobacillus gasseri</i>					
Tiempo (h)	Inicial	pH 1.0	pH 2.0	pH 3.0	pH 4.0
0 hr	7.8				
1 hr		<0.0004	<0.0004	> 4.00	> 4.00
2 hr		<0.0004	<0.0004	> 4.00	> 4.00
<i>Bifidobacterium</i> (Número total de <i>B. bifidum</i> y <i>B. longum</i>)					
Tiempo (h)	Inicial	pH 1.0	pH 2.0	pH 3.0	pH 4.0
0 hr	1.40				
1 hr		0.000263	0.0004	0.14	> 4.00
Cápsula Kyo-Dophilus [®] (Lote # 7A01)					

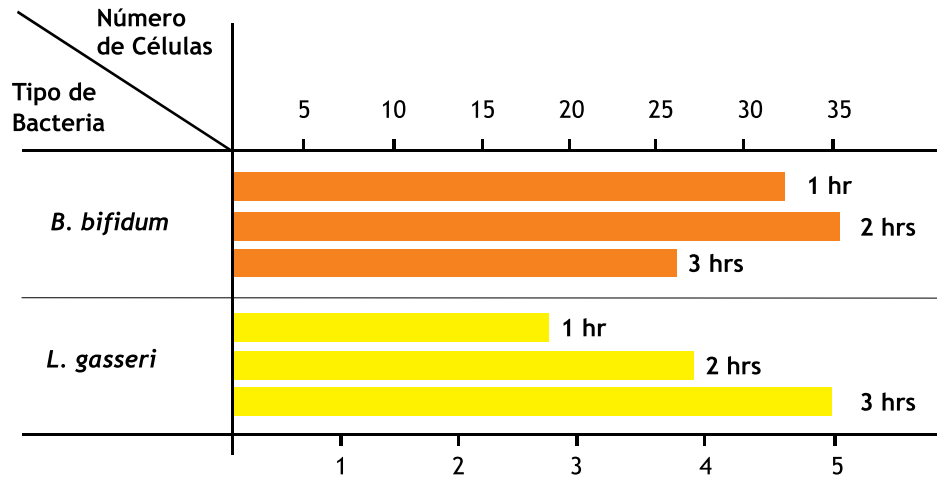
Cantidades suficientes para implantación

Recuentos de 10⁸ a 10⁹ bacterias de ácido láctico han demostrado ser clínicamente efectivas.^{46,47} Por lo tanto, un mínimo de un billón de células vivas de bacterias se debe consumir para garantizar un resultado deseado. Los probióticos Wakunaga han demostrado suministrar por lo menos esta cantidad de células vivas después de haber estado a temperatura ambiente (77°F o 25°C) durante tres años (Figuras 15 y 16).^{34,35} Por lo tanto, un número suficiente de bacterias se proporciona para producir los resultados deseados.

Se adhieren al tracto intestinal

Además del producto contener suficientes bacterias para comenzar, la capacidad de las bacterias para adherirse al tracto intestinal es una característica importante para el máximo beneficio. Uno de los mecanismos de defensa de las bacterias indígenas contra la invasión de bacterias patogénicas recae en la buena capacidad de adherencia a los intestinos. De esta manera evitan que las bacterias patógenas se adhieran. *B. bifidum* y *L. gasseri* de Wakunaga han demostrado una fuerte capacidad de adherencia a la mucosa intestinal y *B. bifidum* tiene la mayor capacidad para adherirse (Figura 24).⁶ *Bifidobacterium*, en general, ha demostrado adherirse al tracto intestinal de lactantes hasta por 79 días.⁶

Figura 24. Variaciones de pH en el estómago



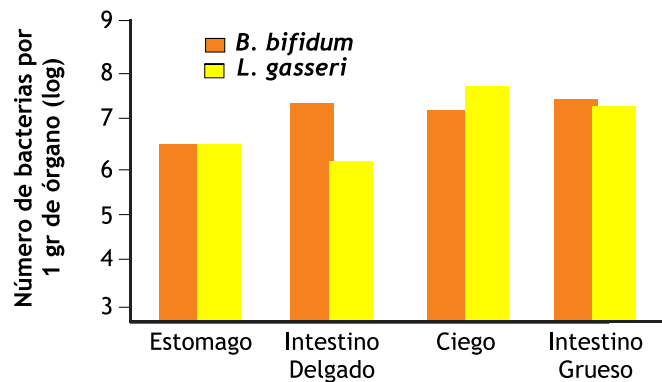
Número de bacterias que se adhieren a 1.000 células y tomados dentro de las células

Honma N. 1986. New Medicines and Clinics. 35(12):2687-95.

Distribución a través del tracto intestinal y recuperación después de la ingesta

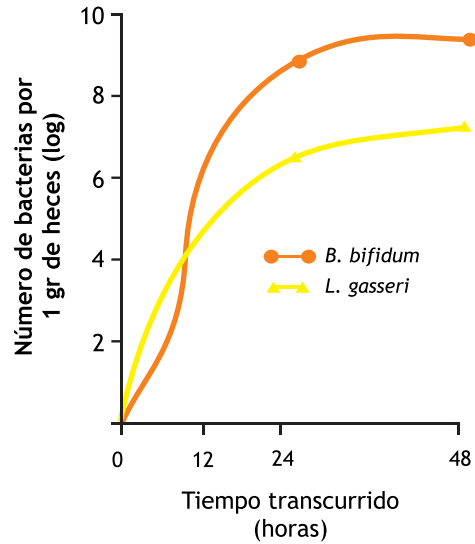
Confirmaciones adicionales de la adherencia de los probióticos Wakunaga al tracto intestinal son estudios que demuestran su distribución en todo el tracto intestinal después de consumo oral y su presencia en las heces después de la interrupción de su consumo (Figuras 25 y 26). La tasa de recuperación se determinó dividiendo el número de bacterias recuperadas por el número de bacterias administradas. Para *B. bifidum* la tasa de recuperación fue de 111% y para *L. gasseri* fue de 107%.⁷

Figura 25. Distribución de *B. bifidum* y *L. gasseri* después de consumo oral



Yoneda, K. 1987. Medicine and Pharmacology. 17(6):1529-34.

Figura 26. Recuperación de bacterias después de consumo oral



Producción de ácidos orgánicos

Se ha demostrado que *B. bifidum* y *L. gasseri* en los probióticos Wakunaga producen cantidades significativas de ácidos orgánicos, particularmente el ácido acético y láctico respectivamente (Figuras 27 y 28).^{4,6,7,19} Estos compuestos inhiben el crecimiento de bacterias patógenas y pueden contribuir al alivio del estreñimiento desde que se comienzan a consumir.^{4,6,7,19}

Figura 27. Ácido láctico y acético producido por los probióticos Wakunaga

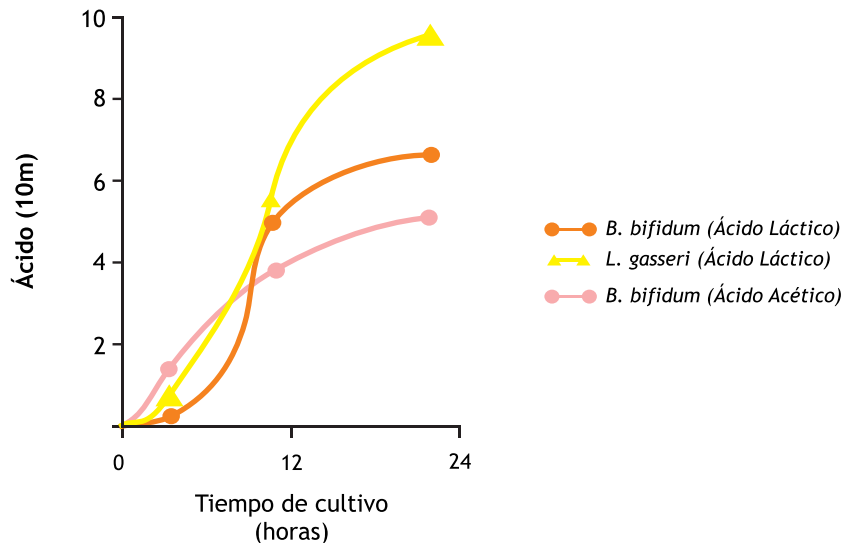
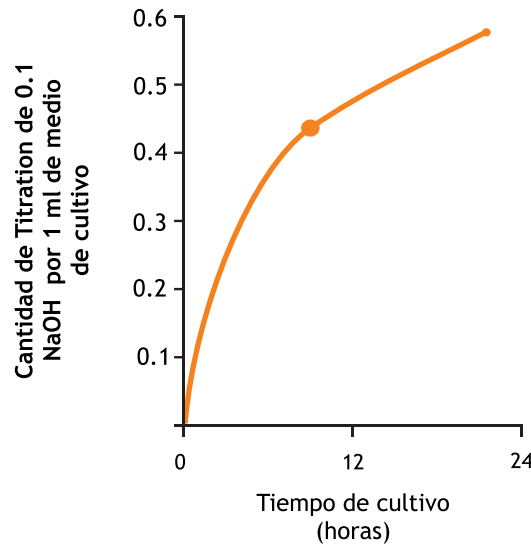


Figura 28. Ácidos orgánicos producidos por los productos que incluyen *L. gasseri* y *B. bifidum* de Wakunaga



Sin lácteos

Todos nuestros probióticos Wakunaga son libres de leche, suero y otros derivados lácteos para que sean completamente libres de lácteos. Esto es beneficioso para aquellos que prefieren evitar los productos lácteos, son alérgicos o de otra manera no pueden tolerar los productos lácteos.

Seguridad confirmada

La seguridad oral de muchas cepas de bacterias del ácido láctico ha sido aceptada después de una larga historia de uso y exposición en alimentos tradicionales. 1 Las bacterias ácido lácticas indígenas se cree que son seguras y beneficiosas para la salud humana y por lo tanto no se han requerido estudios de toxicidad. Sin embargo, las pruebas de toxicidad aguda realizadas en ratones que recibieron 3.8×10^{12} bacterias por kilogramo de peso corporal durante 10 días no revelaron muertes ni toxicidad en los roedores y no se afectó su crecimiento.⁴⁹ Resultados similares se confirmaron en ratas que recibieron $1/8-2.0 \times 10^{12}$ bacterias/kilogramo de peso corporal.⁴⁹ Las pruebas de toxicidad subaguda en ratas que consumieron de 1.5×10^{11} a 2.1×10^{11} de *L. gasseri* durante 40 días consecutivos no revelaron muertes ni síntomas tóxicos.⁵⁰ Los estudios clínicos realizados en aproximadamente 300 sujetos no mostraron efectos secundarios en los sujetos que recibieron probióticos Wakunaga.^{8,9}

Experimental
Biology
2004

Evaluación de cultivos de probióticos disponibles comercialmente

¹George Weber, ²Tim McCann, ³Haronobu Amagase
¹Georgetown Technology Group, Portland, OR, ²Food Product Laboratory, Portland, OR y ³Wakunaga of America Co., Ltd., Mission Viejo, CA

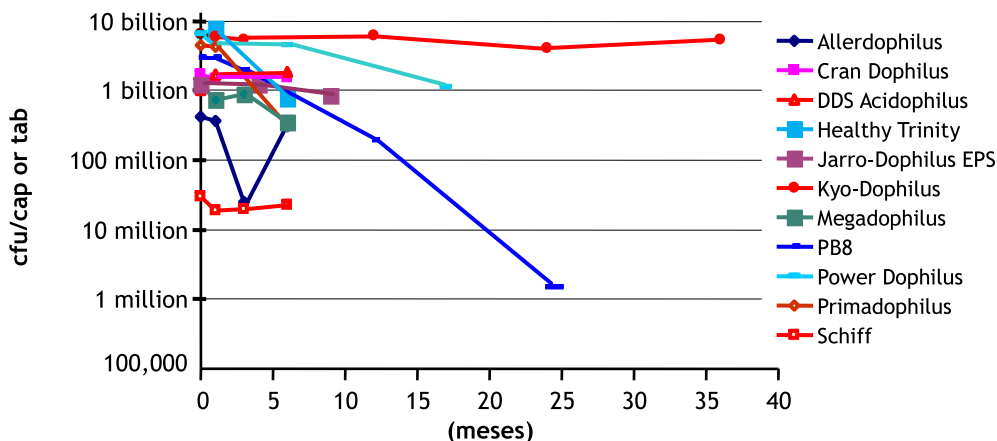
Seguridad confirmada

Más de 20 diferentes productos de cultivos probióticos disponibles comercialmente marcados para consumo humano fueron analizados para su viabilidad. A pesar de que muchas formas de cultivos probióticos comerciales afirman tener altas cantidades en el momento de su envase, encontramos que a menudo son inestables, resultando en una pérdida significativa en su capacidad de recuperación. En consecuencia, muchas etiquetas no muestran la reducción potencial en la viabilidad después que el producto es distribuido o comprado. Idealmente, los probióticos deben tener cultivos de origen humano, ser estables al calor y excepcionalmente estables al ácido gástrico. Si un producto requiere refrigeración, es una indicación que los cultivos no pueden ser estables a temperatura ambiente. Todas las etiquetas de los probióticos comerciales deben tener una declaración que garantice la viabilidad del producto hasta la fecha de vencimiento y en condiciones de almacenamiento apropiadas. Generalmente se ha aceptado que un mínimo de mil millones (10⁹) de células vivas de bacterias de ácido láctico se consideran necesarias como una dosis efectiva.

Resultados: Hemos encontrado un cultivo probiótico comercial que contiene número suficiente de bacterias resistentes a los ácidos, estable durante su vida útil, necesarias para los resultados probióticos.

Conclusión: La utilización de los métodos publicados de análisis, la viabilidad de recuperación de organismos presentes en cultivos de probióticos comerciales se compararon con sus declaraciones de la etiqueta y con raras excepciones, resultaron ser inadecuados.

Comparación de la estabilidad en diversos productos probióticos distribuidos comercialmente





Influencia de la refrigeración en los productos probióticos

Harunobu Amagase y Nagatoshi Ide
 Wakunaga of America Co., Ltd., Mission Viejo, CA

Resumen:

La humedad mata las células de probióticos en los productos probióticos disponibles comercialmente y reduce la estabilidad y eficacia significativamente. Muchos productos inestables se mantienen en el refrigerador para disminuir la degradación. Seis (6) productos diferentes disponibles comercialmente marcados para consumo humano fueron analizados en un programa simulado de consumo diario. Todas las muestras que estaban en el refrigerador a 4°C se colocaron a 30°C con una humedad relativa de 60%. Se exponen a esta condición de medio ambiente por 5 minutos todos los días 1) inmediatamente se abre la tapa, o 2) se abre la tapa después de una hora de haber estado la tapa cerrada.

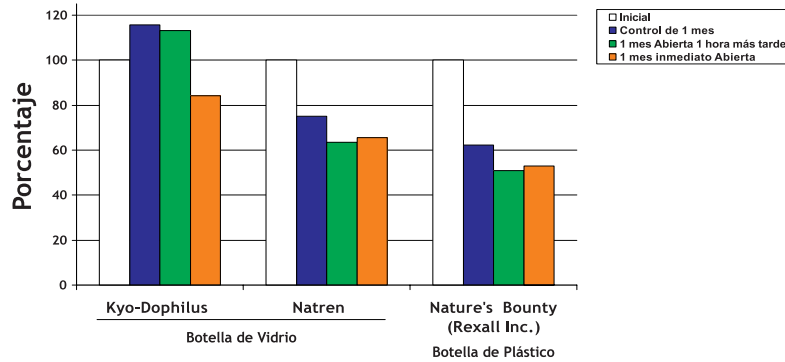
Condiciones de Prueba

Condición de Almacenamiento	Condición cuando el producto se saca del refrigerador	Tapa abierta	Frecuencia	Intervalo de tiempo Medida de células vivas (meses)
4°C	30°C 65% de humedad	Abierto inmediatamente. Mantener abierto 5 minutos	Repetir todos los días	1 mes
4°C	30°C 65% de humedad	Mantener 1 hora con la tapa cerrada. Luego abrir la tapa por 5 minutos	Repetir todos los días	1 mes
4°C	30°C 65% de humedad	Mantener la tapa cerrada por 5 minutos	Repetir todos los días	Mes 0, 1, 3

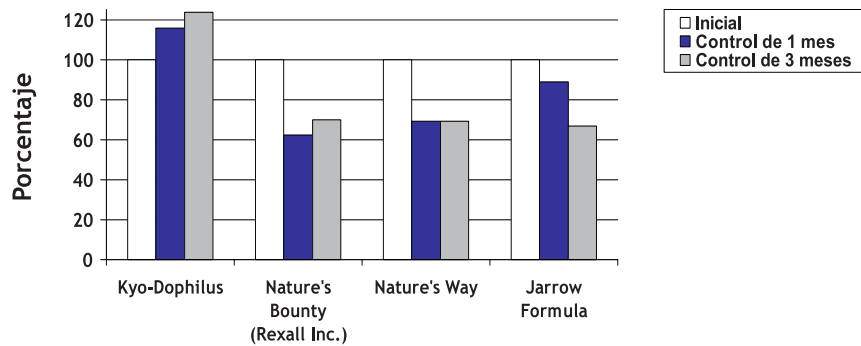
Resultados:

1. La condensación reduce el número de células viables de probióticos.
2. Las botellas de plástico no son eficaces para proteger los probióticos de la humedad.
3. Incluso en envase de vidrio, el contenedor debe estar abierto después de que el contenido logra la temperatura ambiente para que no se condense.
4. El contenido de humedad del producto mismo o de la condensación es la clave para la estabilidad de los probióticos. La refrigeración no ayuda a mantener el número de células viables que se describe en la etiqueta.

Resultado (1):



Resultado (2): Comparativa de control sin abrir



Conclusiones:

La utilización de los métodos publicados de análisis, viabilidad y recuperación de los organismos presentes en los cultivos probióticos comerciales fueron comparados con su estabilidad en el refrigerador y diferentes recipientes con la ingesta diaria simulada por los consumidores y, con raras excepciones, se encontró que fueron inadecuados e inestables.



Efectos de los probióticos en la producción de citoquina inducida por la endotoxina

Dwight M Nance y G. Luzcy-Bachman.
Samueli Center para Medicina Integral, UCI School of Medicine.
Orange, CA

Antecedentes: Introducción

Los animales libres de gérmenes han demostrado un rol para microbiotas intestinales en la regulación del sistema inmune. Las enfermedades inflamatorias, como colon irritable, están asociadas con alteraciones en la microflora y cambios inducidos por la dieta en la composición microbiana del intestino han demostrado un valor terapéutico del Síndrome de Colon Irritable y otras enfermedades inflamatorias. Las citoquinas inflamatorias median estas enfermedades inflamatorias y terapias actuales están enfocadas en estos mediadores de la inflamación. Los probióticos son bacterias del ácido láctico y son un componente común de los productos como el yogurt y han demostrado atenuar la inflamación en modelos de enfermedad inflamatoria crónica. Examinamos los efectos de siete días de tratamiento con una mezcla de 3 bacterias probióticas en el plasma y los niveles de citocinas inflamatorias esplénicas después de la exposición a endotoxinas

Métodos y materiales:

Bacterias probióticas (Kyo-Dophilus; K-D) consistieron de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*. En el primer estudio, las ratas macho adultas recibieron mil millones de bacterias por día de vehículo (fécula de papa) por sonda. Posteriormente se inyectaron a las ratas por vía intravenosa 10 mg de LPS o solución salina y plasma y los niveles de citoquinas esplénicas para TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- ψ y corticosterona del plasma se evaluaron durante dos horas después de las inyecciones.

Resultados:

No se observaron efectos significativos en el tratamiento sobre los niveles de citocina esplénica. En ausencia de estimulación con LPS, las ratas alimentadas con K-D mostraron un aumento en los niveles IL-6 esplénicos en relación con los controles del vehículo; sin embargo, los niveles de IL-6 esplénicos inducidos por LPS observados en el grupo de control fueron atenuados en el grupo alimentado con K-D. Aunque el tratamiento con LPS produjo un aumento moderado en los niveles esplénicos de INF- ψ en los controles, los niveles esplénicos de INF- ψ aumentaron aún más en el grupo alimentado con K-D. Se observó una tendencia del tratamiento K-D para reducir los niveles de corticosterona en plasma. En un segundo estudio analizamos los efectos de 7 días de tratamiento con 2 mil millones de bacterias/día o vehículo en la producción de citoquina 2 horas después de una inyección i.p. de 25 μ g LPS. Encontramos que el tratamiento K-D produjo una disminución significativa tanto en plasma como en niveles esplénicos de IL-6 inducido por LPS y de IFN- ψ en relación con los controles tratamos con vehículo. Los niveles en plasma y bazo de TNF- α fueron inferiores en el grupo tratado con K-D.

Conclusiones:

Estos datos preliminares indican que dependiendo de la vía de administración de la endotoxina, pueden demostrarse efectos inmunoestimulantes y antiinflamatorios de los probióticos K-D.

BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN

THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN



Administración oral de *Bifidobacterium bifidum* G9-1 supresión total y antígeno específico de la producción de inmunoglobulina E.

Antecedentes:

Estudios recientes han sugerido que la bacterioterapia oral con probióticos podría ser útil en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se investigó el efecto de la administración oral de *Bifidobacterium bifidum* G9-1 (BBG9-1), que se encuentra en la marca Kyo-Dophilus[®], en producción de inmunoglobulina (Ig).

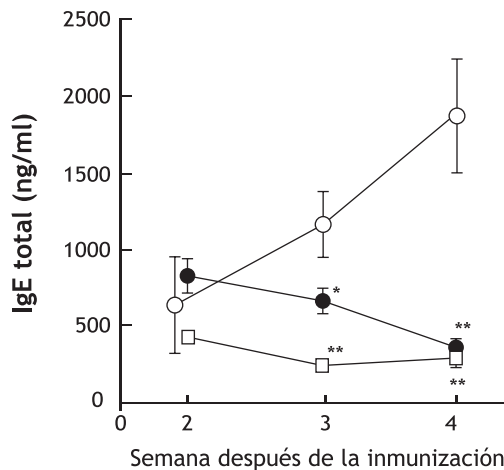
Métodos y materiales:

BBG9-1 viva se administró oralmente a los modelos por 2 semanas desde la semana 1 antes de inmunización ovoalbumina (OVA).

Resultados:

El tratamiento con BBG9-1 redujo significativamente el nivel total de IgE en plasma (Figura 1). Además, BBG9-1 significativamente redujo el nivel en plasma de OVA-específico sin disminuir la IgG1 específica y aumentar la IgG2a específica (Figura 2). También se examinó a producción de citocinas del tipo T (Th) 1 y Th2 auxiliar a partir de los esplenocitos inmunizados con OVA por estimulación con OVA *in vitro*. Las producciones de interferona (IFN)- ψ , de interleucina (IL)-4 e IL-5 de los esplenocitos de los modelos a quienes se les administró BBG9-1 fueron inferiores que las de los modelos de control (Figura 3).

Figura 1. Efecto de la administración oral de BBG9-1 en el nivel total de IgE en plasma



Ohno H, et al. 2005. Biol Pharm Bull. 28(8):1462-6.

Cada punto (círculo abierto: control, círculo cerrado: BBG9-1, cuadrado abierto; no sensitivo) representa la media \pm S.E. de 6 animales *, ** Significancia estadística de la diferencia del grupo control $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectivamente

Conclusión:

Se concluye que la administración oral de BBG9-1 de forma selectiva y potente suprime la producción de IgE específicas y antígenos en modelos. Se sugiere que BBG9-14 es útil para el tratamiento profiláctico en enfermedades alérgicas dependientes de la IgE.

Figura 2. Efecto de la administración oral de BBG9-1 en los niveles en plasma de OVA-específico, IgE (a), IgG1 (b) e IgG2a (c)

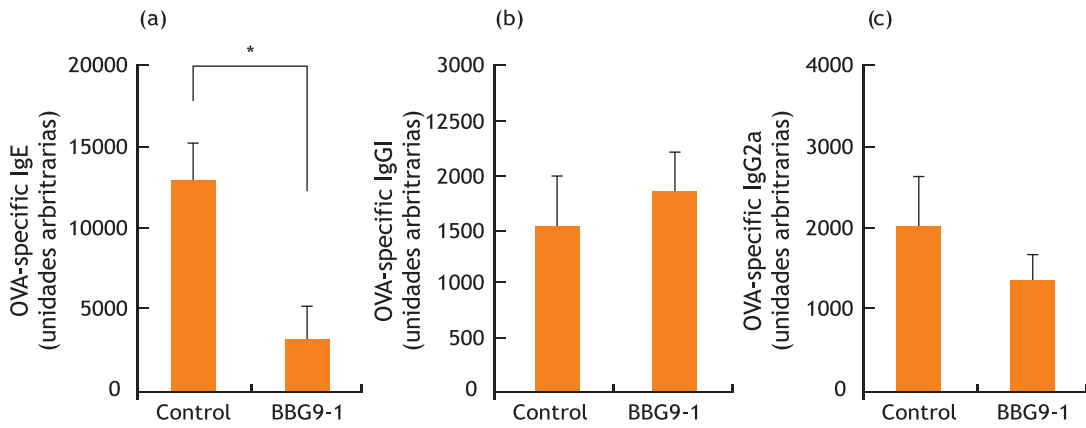
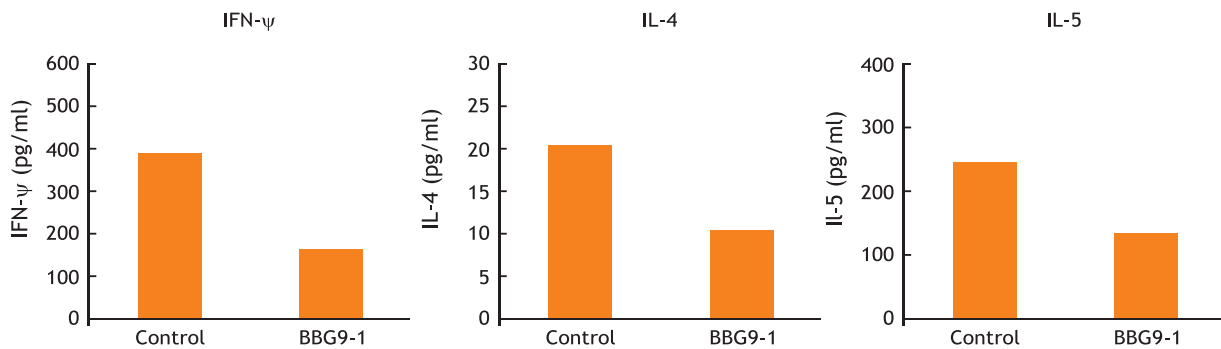


Figura 3. Efectos de BBG9-1 Administración de Producciones de Citocina por Esplenocitos *in Vitro*



P R O B I O T I C O

Kyo-Dophilus[®]

Promotes Healthy Intestinal Function*



Referencias

- Mitsuoka T. 1984. Bacteria in the Intestines. *Medicina*. 21(8):1374.
- Mitsuoka T. 1978. *Intestinal Bacteria and Health*. Harcourt Brace Jovanovich Inc., Tokyo, Japan, pp. 158-9.
- In-House Clinical Study Conducted on 180 Patients from 8 Different Medical Facilities (Kobe University and associated hospitals).
- Honma N, Ohtani K, Kikuchi H. 1987. Part II. Clinical effects. *New Medicines and Clinics*. 36(1):75-80.
- Willard T. 1989. Chiron Consultants Inc., Calgary, Canada.
- Honma N. 1986. Part I. Biological Significance. *New Medicines and Clinics*. 35(12):2687-95.
- Yoneda K. 1987. *Medicine and Pharmacology*. 17(6):1529-34.
- Willard T. 1989. Chiron Consultants Inc., Calgary, Canada.
- Ménard O, Butel MJ, Gaboriau-Routhiau V, Waligora-Dupriet AJ. 2008. *Appl Environ Microbiol*. 74(3):660-6.
- Interview with Prof. Emeritus N. Honma of Dokkyo Medical College. 1987. *Pharmacology News*. 8:21.
- Honma N. 1974. *Pediatric Clinics*. 27(11):1266-75
- Yamashita M, Fujisaki M, Ohkushi W, Kaihatsu K, Uchida S. 1986. *Clinics and Microorganisms*. 13(6):729-38.
- Yamamoto T, Kishida Y, Ishida T, Hanedano M. 1986. *Basics and Clinics*. 20(14):6971-7.
- Mitsuoka T. 1978. Harcourt Brace Jovanovich, Tokyo, Japan, p. 123.
- Ohnishi N. 1987. *Clinics and Microorganisms*. 14(1):89-95.
- Aiba Y, Ishikawa H, Shimizu K, Noda S, Kitada Y, Sasaki M, Koga Y. 2002. *Microbiol Immunol*. 46(11):723-31.
- Link-Amster H, Rochar F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. 1994. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 10(1):55-63.
- Conway P. 1995. In: *Human Colonic Bacteria* (Gibson GR and Macfarlane GT, eds.). CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 9-11.
- Mitsuoka T. 1984. *Journal of Japan Food Industry*. 31(4):285-96.
- Schiffnir EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM. 1995. *J Dairy Sci*. 78(3):491-7.
- Honma N. 1986. *Japan Medical News*. No. 2014, 10-28. In: Honma N. *New Medicines and Clinics*. 35(12):2687-95.
- Ballongue J. 1993. Ch. 13. In: *Lactic Acid Bacteria* (Salminen S, Wright AV, eds.). Marcel Dekker Inc., New York, pp. 365, 409.
- Deguchi Y, Morishita T, Mutai M. 1985. *Agric Biol Chem*. 49(1):13-9.
- Usman, Hosono A. 2000. *J Dairy Sci*. 83(8):1705-11.
- Usman, Hosono A. 2001. *J Dairy Res*. 68(4):617-24.
- Salminen S, Deighton M, Gorbach S. 1993. Ch. 7. *Lactic Acid Bacteria in Health and Disease*. In: *Lactic Acid Bacteria* (Salminen S, Wright AV, eds.). Marcel Dekker Inc., New York, pp. 205-16.
- Murphy EL, Colloway DH. 1972. *Am J Dig Dis*. 17(7):639-42.
- Hammer HF. 1993. *Gut*. 34(6):818-22.
- Fardy J, Sullivan S. 1988. *CMAJ*. 139(12):1137-42.
- Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamak T, Iwabuchi N, Miyaji K, Iwatsuki K, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T. 2006. *Clin Exp Allergy*. 36(11):1425-35.
- Golden BR, Gorbach SL. 1992. Ch. 13. In: *Probiotics. The Scientific Basis* (Fuller R, ed.). Chapman & Hall, London, pp. 365-8.
- Salminen S, Deighton M, Gorbach S. 1993. Ch. 7. *Lactic Acid Bacteria in Health and Disease*. In: *Lactic Acid Bacteria* (Salminen S, Wright AV, eds.). Marcel Dekker Inc., New York, pp. 199-205.
- Ishibashi N, Shimamura S. 1993. In: *Food Technology*, pp. 126-35.
- Independent Laboratory Analysis. Food Products Laboratory. Portland, Oregon. May 5, 1999.
- Mccaan T, Egan T, Weber GH. 1996. *J Food Prot*. 59(1):41-5.
- Havenaar R, Ten Brink B, In'T Veld. 1992. *JHJ*. Ch. 9. In: *Probiotics. The Scientific Basis* (Fuller R, ed.). Chapman & Hall, London, p. 215.
- Kawai K, Ida K, Seo T, Wakabayashi T, Kakutanik H, Matsuda I, Uematsu H, Taniguchi M, Takato H. 1967. *Clinics and Research*. 44(4):104.
- Mitsuoka T. 1978. In: *Ecology of Intestinal Bacteria*. Harcourt Brace Jovanovich Inc., Tokyo, Japan, pp. 64-5, 80-1.
- Conway PL, Gorbach SL, Golden BR. 1987. *J Dairy Sci*. 70(1):1-12.
- Amagase H, Ide N. 2007. *Experimental Biology 2007*. FASEB J. Washington, D.C. Apr 28 - May 2, 2007. 21(6):A1078, Abstract # 840.2.
- Yamashita M, Sasaki M. 1973. In-House Report.
- Ballongue J. Ch. 13. *Bifidobacteria and Probiotic Action*. In: *Lactic Acid Bacteria* (Salminen S, Wright AV, eds.). Marcel Dekker Inc., New York, pp. 408-9.
- Arita M, Honda T, Miwatani T. 1986. *J Infect Dis*. 60(3):239.
- Independent Laboratory Analysis. Food Products Laboratory. Portland, Oregon. April 6, 2005.
- Independent Laboratory Analysis. Food Products Laboratory. Portland, Oregon. April 6, 2005.
- Mitsuoka T. 1975. *Clinics and Bacteria*. 2(3): 1-80.
- Standards for Lactic Acid Bacteria in Foods. Japan Health Food Association.
- Donohue D, Deighton M, Ahokas J, Salminen S. 1993. Ch. 11. In: *Lactic Acid Bacteria* (Salminen S, Wright AV, eds.). Marcel Dekker Inc., New York, pp. 307-13.
- Maeyama T, Kagawa T, Kojima M. In-House Report.
- Maeyama T, Kagawa T, Watsuji K, Uchida T, Fujisaki M, Kojima M. In-House Report.
- Food Chemicals Codex. 1981. Third Edition. Food and Nutrition Board. Nutrition Research Council. National Academy Press, Washington, D.C., pp. 108-9.
- Prochaska L, Piekutowski W. 1994. *Med Hypotheses*. 42(6):355-62.
- Ohno H, Tsunemine S, Isa Y, Shimakawa M, Yamamura H. 2005. *Biol Pharm Bull*. 28(8):1462-6.
- Ohno H, Ishihara Y, Arai T, Yamamura H, Totani N, Ueda T. 2004. *Bioscience and Microflora*. 23(3):109-17.
- Kitada Y, Shimakawa M, Isa Y, Hosokawa Y, Mizuguchi Y, Ohno H, Yamamura H. 2003. *J New Rem & Clin*. 52(6):761-9.
- Isa Y, Ohgushi H, Yamashita M, Ishihara Y, Sakutani W, Shimakawa M, Arai T, Ohno H. 2003. *Jpn J Med Pharm Sci*. 49(5):745-51.
- Xiao JZ, Kondo S, Takahashi N, Miyaji K, Oshida K, Hiramatsu A, Iwatsuki K, Kokubo S, Hosono A. 2003. *J Dairy Sci*. 86(7):2452-61.
- Park YH, Kim KG, Shin YW, Kim HS, Kim YJ, Chun T, Kim SH, Whang KY. 2008. *Biosci Biotechnol Biochem*. 72(2):595-600.
- Lee do K, Jang S, Baek EH, Kim MJ, Lee KS, Shin HS, Chung MJ, Kim JE, Lee KO, Ha NJ. 2009. *Lipids Health Dis*. 8:21.
- Morita H, He F, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Kurisaki J, Salminen S. 2006. *Microbiol Immunol*. 50(9):701-6.
- Olivares M, Diaz-Ropero MP, Gómez N, Lara-Villoslada F, Sierra S, Maldonado JA, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. 2006. *Int Microbiol*. 9(1):47-52.
- Martínez-Cañavate A, Sierra S, Lara-Villoslada F, Romero J, Maldonado J, Boza J, Xaus J, Olivares M. 2009. *Pediatr Allergy Immunol*. [Epub ahead of print].
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J. 2005. *Clin Nutr*. 24(4):481-91.
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J. 2006. *Vaccine*. 24(44-46):6670-4.
- Park JH, Um JI, Lee BJ, Goh JS, Park SY, Kim WS, Kim PH. 2002. *Cell Immunol*. 219(1):22-7.
- Isa Y, Tsunemine S, Shimakawa M, Ohno H, Yamamura H. 2008. The 114th Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society. Kobe, Japan. Nov 14, 2008.
- Tsunemine S, Isa Y, Yamamura H, Nanabe K, Kawano S. 2008. The 58th Annual Meeting of the Japanese Society of Allergology. Tokyo, Japan. Nov 27-29, 2008.
- Tsunemine S, Isa Y, Yamamura H, Nanabe K, Kawano S. 2008. The 58th Annual Meeting of the Japanese Society of Allergology. Tokyo, Japan. Nov 27-29, 2008.
- Nance DM, Luczy-Bachman G. 2007. *Neuroscience*. San Diego, CA. Oct 31 - Nov 3, 2007. Program # 86.10/NN28.

Kyolic líder mundial en probióticos con más de 90 años de experiencia

KYODOPHILUS proporciona 1.5 Billones de Unidades formadas de colonias por cápsula; su estabilidad es garantizada desde la manufactura hasta el vencimiento, no requiere refrigeración y su empaque en frasco de vidrio evita que penetre la humedad.

- ESTE PRODUCTO ES UN SUPLEMENTO DIETARIO. NO ES UN MEDICAMENTO Y NO SUPLE UNA ALIMENTACION EQUILIBRADA
- NO CONSUMIR EN ESTADO DE EMBARAZO Y LACTANCIA
- MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Modo de Uso: Tomar una cápsula dos veces al día con alimentos. **Contraindicaciones:** No hay contraindicaciones conocidas. **Presentación:** Frasco por 90 cápsulas.

Registro Sanitario INVIMA SD 2011-0002059



PBX: 571 746 1919 • Cel.: 314 333 2876
servicioalcliente@magna-trade.com
www.magna-trade.com
Bogotá - Colombia

