



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 325**

51 Int. Cl.:
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02791476 .1**
96 Fecha de presentación : **26.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1429808**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2004**

54 Título: **Composición sólida que contiene esporas de bacterias no patógenas del género *Bacillus*.**

30 Prioridad: **27.07.2001 IT MI01A1632**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

73 Titular/es: **SANOFI-SYNTHELABO OTC S.p.A.**
Galleria Passarella N. 2
I-20122 Milano, IT
SANOFI-AVENTIS S.p.A.

72 Inventor/es: **Prato, Tiziano**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 325 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

La presente invención se refiere a una composición sólida que contiene esporas de bacterias no patogénicas para uso en los sectores farmacéutico, veterinario o de la nutrición, especialmente a una composición que contiene esporas de bacterias del género *Bacillus*.

5 La formulación de esporas con el fin de su administración a hombres o animales es difícil y problemática puesto que, al tratarse de material vivo, si se adoptan procedimientos no apropiados, se corre el riesgo de perder una parte considerable de principio activo.

10 Son conocidas diferentes composiciones sólidas basadas en esporas. Se realizan según técnicas diferentes tales como, por ejemplo, la liofilización o el "secado por pulverización", al igual que son conocidas suspensiones líquidas de esporas o simples mezclas de esporas con excipientes convencionales de la técnica farmacéutica tales como, por ejemplo, el documento WO 99/49877, en que se describen composiciones de esporas de bacilos que producen ácido láctico para la reducción del nivel de colesterol.

15 Uno de los inconvenientes principales de la técnica anterior es la baja estabilidad de las composiciones resultantes, factor crítico que no permite el almacenamiento durante periodos razonablemente largos y que hace necesario el almacenamiento y la conservación de la composición antes de su empleo a bajas temperaturas con el fin de mantener lo más inalteradas posibles las propiedades de las esporas.

Otro inconveniente de las composiciones de la técnica anterior es la baja concentración de principio activo, por tanto de esporas, que puede introducirse en la composición misma.

20 Están disponibles en el mercado composiciones líquidas basadas en esporas, por ejemplo, la suspensión de esporas de bacilos comercializada en Italia desde hace mucho tiempo con la marca "Enterogermina®". Aunque sea eficaz y apreciada desde hace tiempo por los consumidores, esta suspensión no puede contener una concentración muy elevada de principio activo (superior a 2.000 millones de esporas/5 ml).

25 El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición sólida basada en esporas de bacterias no patogénicas, denominadas de aquí en adelante simplemente "esporas", que sea sencilla de producir, fácil de almacenar y que contenga una cantidad elevada de principio activo y estable con el tiempo.

Se ha encontrado ahora que, al hacer adsorber las esporas sobre una matriz apropiada, utilizando la técnica de lecho fluidizado por aire, se obtiene una forma sólida de esporas de muy alta concentración, fácil de tratar industrialmente y muy estable.

30 Especialmente, se ha encontrado que esta forma sólida, denominada de aquí en adelante "composición", permite fijar a la matriz una cantidad elevada de esporas creando una composición sólida de alta concentración cuya granulometría y superficie específica la hacen particularmente adaptada para la liberación *in vivo* de esporas a lo largo del tracto gastrointestinal.

35 Además, se ha encontrado que la composición está dotada de excelentes propiedades de fluidez y, por ello, es apta para tratarse industrialmente con el fin de su formulación en composiciones monodosis o mutidosis, sin que sea necesario someterla a tratamientos posteriores.

Así, según uno de sus aspectos, la invención se refiere a una composición de esporas de bacterias no patogénicas del género *Bacillus* adsorbidas sobre una matriz formada por al menos un compuesto insoluble en agua y un derivado de celulosa, apta para obtenerse mediante la técnica del lecho fluidizado por aire.

40 Más particularmente, la invención se refiere a una composición de esporas de bacterias no patogénicas del género *Bacillus* apta para obtenerse mediante un procedimiento que comprende tratar según la técnica del lecho fluidizado por aire una suspensión líquida de dichas esporas con una matriz formada por un compuesto adsorbente insoluble en agua y un derivado de celulosa.

45 Según la presente invención, la expresión "compuesto adsorbente" designa un compuesto químico cualquiera, o una mezcla de compuestos químicos, que pueda ingerirse y esté dotado de propiedades adsorbentes; preferiblemente, el compuesto adsorbente insoluble en agua se elige del grupo formado por arcillas, caolín, carbonato de calcio, sílices coloidales, silicato de magnesio y aluminio, siendo particularmente ventajoso el caolín.

50 Según la invención, la expresión "derivado de celulosa" designa un derivado cualquiera de celulosa que pueda ingerirse tal como, por ejemplo, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etc., del que estén comercialmente disponibles amplios intervalos comerciales, siendo particularmente preferible la celulosa microcristalina.

Se entiende, incluso cuando no se indica explícitamente, que todos los componentes de la composición de la invención son del tipo que puede ingerirse por hombres y/o animales, es decir, "no tóxicos". Especialmente, se elegirán la naturaleza y calidad de los componentes en función del uso último de la composición, y su género y pureza serán por tanto apropiados y compatibles con los empleos finales de la composición; en consecuencia, a

modo ilustrativo, cuando la composición está destinada a tratamiento farmacéutico, el género y pureza de los componentes deberán ser aceptables a nivel farmacéutico y demás.

5 Se entiende por las expresiones "esporas adsorbidas", "adsorción" o "adsorber", según la presente invención, la retención de esporas en la superficie de la matriz, de donde dichas esporas son liberables en el tracto digestivo.

Las esporas pueden retenerse sobre la matriz mediante cualquier ligamiento, a saber, mediante cualquier enlace posible (químico, biológico, físico, etc.) según el tipo de matriz usada.

10 Las cantidades relativas de los dos componentes que constituyen la matriz pueden variar en un amplio abanico. Por ejemplo, la relación en peso entre el compuesto adsorbido y el derivado de celulosa puede estar comprendida entre 90:10 y 10:90, preferiblemente entre 70:30 y 30:70, aún más preferiblemente entre 60:40 y 40:60, estando los dos componentes presentes ventajosamente en la matriz a una relación en peso de aproximadamente 50:50.

En cualquier caso, la matriz de la invención es una mezcla insoluble en agua, inerte frente a las esporas, en que por "inerte frente a las esporas" se entiende que no interfiere negativamente con las esporas.

15 Las esporas que pueden emplearse en la presente invención son preferiblemente esporas de bacterias no patogénicas particularmente útiles en los sectores farmacéutico, veterinario y/o de la nutrición. La composición de la presente invención puede contener esporas de un solo bacilo o esporas de diferentes bacilos mezcladas.

Según un aspecto preferido, la composición de la invención comprende esporas de *Bacillus subtilis* o de *Bacillus clausii*.

20 Preferiblemente, la composición de la invención comprende esporas de una o varias cepas de *Bacillus clausii* (cuya denominación taxonómica anterior era *Bacillus subtilis*), depositadas según el Tratado de Budapest en el CNCM Institut Pasteur con los números de orden: I-273, I-274, I-275, I-276.

Para la preparación de la composición, se usa la técnica del lecho fluidizado por aire bien conocida por el experto en la materia.

25 Según esta técnica, se pulveriza una suspensión acuosa que contiene las esporas, denominada de aquí en adelante "suspensión concentrada", sobre una matriz obtenida mezclando al menos un compuesto adsorbente y un derivado de celulosa, agitada constantemente con un flujo de aire durante todo el transcurso del procedimiento, en una herramienta prevista con ese fin tal como, por ejemplo, una máquina de granulación en lecho fluidizado por aire.

La suspensión concentrada es acuosa y presenta una muy alta concentración de esporas.

30 Según un aspecto particularmente ventajoso de la invención, la suspensión concentrada se obtiene mediante inoculación de una o varias cepas de bacilos en un medio de cultivo (por ejemplo, basado en peptonas y sales minerales), incubando la mezcla a una temperatura apropiada durante 48-72 horas en condiciones aeróbicas, separando por centrifugación las células del medio agotado con agua destilada y pasteurizando a continuación la suspensión obtenida. Se da un ejemplo de dicha preparación en la parte experimental.

35 La suspensión concentrada así preparada tiene una concentración de esporas de bacilo superior a 10.000 millones por gramo, normalmente comprendida entre aproximadamente 15.000 y aproximadamente 25.000 millones por gramo o incluso más.

40 De forma general, la suspensión concentrada se conserva preferiblemente congelada a causa de su inestabilidad elevada a temperatura ambiente. En este caso particular, la suspensión concentrada se descongelará justo antes de su empleo en el procedimiento de la presente invención.

Como alternativa, la suspensión concentrada puede ser una suspensión extemporánea de esporas conservadas en forma liofilizada en agua.

45 La temperatura de flujo de aire usada en el procedimiento de la presente invención está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura máxima soportada por las esporas; según un aspecto preferido, el procedimiento tiene lugar preferiblemente a una temperatura comprendida entre 40 y 90°C, ventajosamente entre 60 y 80°C.

Una vez terminada la pulverización y la adsorción de la matriz concentrada, se mantiene la composición obtenida posteriormente en suspensión mediante flujo de aire calentado hasta que haya alcanzado la humedad residual deseada, preferiblemente hasta que la humedad sea inferior al 3%, ventajosamente inferior o igual al 2%.

50 La duración del proceso se define por la cantidad de suspensión concentrada para pulverizar, por la velocidad de pulverización, así como por la temperatura del flujo de aire. Normalmente, para el tratamiento de cantidades de aproximadamente 30 kg de matriz, son necesarias aproximadamente dos horas para terminar el

procedimiento.

El procedimiento de preparación de la composición constituye un objeto posterior de la presente invención.

5 Tal como se indica anteriormente, la composición de la invención puede obtenerse en forma altamente concentrada y presentar una concentración comprendida, por ejemplo, entre 3.000 y 30.000 millones de esporas por gramo de composición final, por ejemplo, entre 5.000 y 20.000 millones de esporas por gramo de composición final, ventajosamente de aproximadamente 10.000 millones de esporas por gramo, permitiendo así la administración de cantidades elevadas en volúmenes pequeños. Esta importante propiedad hace que la composición sea particularmente fácil de usar y, por ejemplo, pueda introducirse en cápsulas duras pequeñas o saquitos o incorporarse a alimentos o a otras composiciones. En caso necesario, la composición puede administrarse igualmente después de ponerse de nuevo en suspensión en agua o en otros líquidos apropiados.

10 La composición de la invención se considera estable al mantener inalterado su título durante mucho tiempo, incluso a temperaturas superiores a la temperatura ambiente (aproximadamente 40°C).

La determinación del título de esporas de la composición de la invención puede conducirse según un modo de operación cualquiera, por ejemplo, mediante recuento sobre placas de cultivo convencionales.

15 Como se indica anteriormente, la composición de la invención presenta una gran superficie específica gracias a un tamaño de partícula muy fino, hasta alcanzar un 90% de las partículas de la composición cuyo tamaño de partícula es inferior o igual a 130 micrómetros, preferiblemente con 60% de las partículas de la composición cuyo tamaño de partícula es inferior o igual a 60 micrómetros.

20 Además, la composición no tiene olor ni sabor y puede añadirse así a alimentos, bebidas u otras composiciones sin alterar su sabor original.

Si se desea, la composición puede contener aditivos elegidos oportunamente en función del consumidor final, de la modalidad de absorción o del género de tratamiento posterior al que se desee someter, con la única condición de que los aditivos sean inertes frente a las esporas.

25 Por ejemplo, será posible añadir agentes lubricantes, diluyentes, etc. o cualquier otro agente apto para aumentar el flujo o potenciar otras propiedades físicas particulares con el objetivo de facilitar tratamientos posteriores de la composición.

Por ejemplo, en el caso en que se desee introducir la composición en cápsulas de gelatina dura, podría ser útil añadir estearato de magnesio y/o celulosa microcristalina.

30 Como alternativa, o junto con los aditivos anteriormente citados, podrían añadirse aromatizantes aptos para conferir a la composición perfumes o sabores particulares.

Los componentes posteriores eventuales pueden añadirse a la matriz antes de la adsorción de las esporas o simplemente a la composición final obtenida mediante el procedimiento de la invención.

35 En caso necesario, la composición puede ser objeto de modificaciones posteriores; la composición puede granularse por tanto según técnicas bien conocidas en el caso en que se desee proceder a su compresión, o tratarse de forma que se obtengan composiciones de liberación controlada según técnicas bien conocidas, con el fin de modificar el tiempo de liberación en el intestino.

40 La composición puede administrarse en cantidades variables según las necesidades para las que se administre. De forma general, en caso de administración a hombres, se pueden prever 10.000 millones de esporas/día e incluso más, ventajosamente de 1.000 a 8.000 millones al día, por ejemplo, 2.000, 4.000 ó 6.000 millones de esporas al día, siendo posible la administración en una sola toma o de forma repetida.

Con el fin de su administración, la composición de la invención puede formularse, llegado el caso, en unidades de dosificación; por ejemplo, gracias a sus cualidades, puede formularse fácilmente en cápsulas de gelatina tales como cápsulas duras de formato 0, 1 ó 2, elegidas por el experto en el campo según la dosificación.

45 Las unidades de dosificación, en forma de cápsulas duras o saquitos, que contienen la composición de la invención representan un objeto posterior de la presente invención.

Por ejemplo, estas unidades de dosificación pueden contener de 1.000 a 10.000 millones de las citadas esporas, ventajosamente de 2.000 a 5.000 millones, de 50 a 500 mg, por ejemplo de 50 a 250 mg de caolín y, por ejemplo, de 50 a 600 mg, por ejemplo de 50 a 300 mg de celulosa microcristalina.

50 Estas unidades de dosificación pueden administrarse una o varias veces al día, según la necesidad y la concentración de la unidad de dosificación.

Por ejemplo, se pueden preparar unidades de dosificación que contienen 5.000-7.000 millones de esporas,

ventajosamente aproximadamente 6.000 millones de esporas, y administrar dicha unidad de dosificación una sola vez al día.

5 Tratándose de material vivo, es evidente que el título microbiológico puede sufrir variaciones; en consecuencia, se añade preferiblemente un exceso de esporas de 10-20% con relación a la dosis prevista en la preparación de la composición. Teniendo en cuenta la ausencia de toxicidad del producto, dicho exceso no causa sin embargo ningún problema.

10 Ciertos lotes de las composiciones de la invención acondicionados en vidrio o en polietileno se han sometido a estudios de estabilidad para evaluar el comportamiento a diferentes temperaturas (de 5°C a 40°C) y grados de humedad (hasta 75% de humedad relativa). Los resultados después de 24 meses han mostrado que el título de la composición no se ha alterado significativamente en ninguna de las condiciones experimentadas. Además, se ha evaluado en las mismas condiciones la resistencia a antibióticos y las características bioquímicas, que se han mostrado de acuerdo con las propiedades originales del producto.

La composición según la invención es útil en los sectores farmacéutico, veterinario y/o de la nutrición.

15 Posee especialmente las mismas aplicaciones que el producto Enterogermina® en el comercio, particularmente la composición de la invención ejerce una acción benéfica sobre el intestino y sobre el sistema inmunitario y está particularmente adaptada para el tratamiento y la prevención de dismicrobismo intestinal y disvitaminosis endógena, así como en el tratamiento coadyuvante en la recuperación de la flora microbiana intestinal alterada como consecuencia de terapia antibiótica y quimioterapia, de modo que está adaptada por ejemplo para su uso en asociación con antibióticos para combatir *Helicobacter pylori*.

20 La invención tiene igualmente como objeto un medicamento que contiene la composición de esporas de bacterias tal como se define anteriormente.

Los ejemplos indicados a continuación ilustran la invención sin limitarla por ello.

PREPARACIÓN DE LA SUSPENSIÓN CONCENTRADA

25 Se realiza una prefermentación de 600 ml de una suspensión de cuatro cepas de *Bacillus clausii* I-273, I-274, I-275 e I-276 (en las mismas proporciones) a la concentración de 500 millones de esporas/ml en 30 litros de medio de fermentación durante 7 horas. Se inocula la suspensión prefermentada en 1.000 litros de medio de fermentación basado en peptonas y sales minerales; se incuba a 37°C durante 48-72 horas en condiciones aeróbicas, se separan por centrifugación las células del medio de cultivo con agua destilada hasta obtener un volumen final de 100 litros, y a continuación se pasteuriza la suspensión a 70°C durante 30 minutos. Se obtiene así una suspensión concentrada que contiene una concentración de esporas de *Bacillus clausii* de aproximadamente 30 20.000 millones por gramo.

EJEMPLO 1

35 En un sistema para el procedimiento de lecho fluidizado por aire, se cargan 15 kg de caolín de calidad farmacéutica y 15 kg de celulosa microcristalina de calidad farmacéutica y se calienta la mezcla durante varios minutos mediante un flujo de aire a 60°C. Bajo una campana de flujo laminar, se cargan en un recipiente dotado de una bomba peristáltica ligada a conductos de nebulización de 1,2 mm de diámetro y ligados a la instalación de lecho fluidizado por aire, 15 kg de una suspensión acuosa de una mezcla de esporas de *Bacillus clausii* I-273, I-274, I-275 e I-276 (suspensión concentrada preparada como anteriormente) a la concentración de 20.000 millones de esporas por gramo. Se pulveriza por tanto la suspensión concentrada de esporas sobre la mezcla calentada con una presión de 200 kPa y un caudal de 135 ml/minuto manteniendo en suspensión la mezcla con aire a 60°C. Aproximadamente 40 110 minutos después, se detiene el sistema, se deja enfriar y se recupera la composición. Se obtiene así una composición que presenta las características siguientes:

- título- determinado por recuento sobre placa: 10.000 millones de esporas/g;

- humedad residual $\leq 2\%$;

45 - granulometría- determinada por un granulómetro láser Malvern® en agua desmineralizada: 90% de partículas $< 100\ \mu\text{m}$;

60% de partículas $< 50\ \mu\text{m}$;

- superficie específica: 3-5 m²/g.

EJEMPLO 2

50 Operando como se describe en el ejemplo 1, pero usando solamente la cepa I-274 de *Bacillus clausii*, se obtiene un producto que tiene las características siguientes:

- título - determinado por recuento sobre placa: 10.000 millones de esporas/g;
 - humedad residual $\leq 2 \%$;
 - granulometría- determinada por un granulómetro láser Malvern® en agua desmineralizada: 90% de partículas $< 130 \mu\text{m}$;
- 5
- 60% de partículas $< 60 \mu\text{m}$;
 - superficie específica: $3,5\text{-}5 \text{ m}^2/\text{g}$.

EJEMPLO 3

Operando como se describe en el ejemplo 1, pero usando solamente la cepa I-276 de *Bacillus clausii*, se obtiene un producto que tiene las características siguientes:

- 10
- título de 12.000 millones de esporas/g;
 - humedad residual $\leq 3 \%$;
 - granulometría- determinada por un granulómetro láser Malvern® en agua desmineralizada: 90% de partículas $< 130 \mu\text{m}$;
 - 60% de partículas $< 60 \mu\text{m}$;
- 15
- superficie específica: $3\text{-}5 \text{ m}^2/\text{g}$.

EJEMPLO 4

Se añaden 57 g de celulosa microcristalina y 3 g de estearato de magnesio a 240 g de una composición del ejemplo 1. Después de mezclar, se distribuye la composición así obtenida en cápsulas con opérculo de gelatina dura de formato 1 que contienen cada una 300 mg de la composición siguiente:

Matriz (caolín + celulosa microcristalina) que contiene aproximadamente 2.000 millones de esporas de <i>Bacillus clausii</i> (I-273, I-274, I-275, I-276)	mg	240,00
Celulosa microcristalina	mg	57,00
Estearato de magnesio	mg	3,00

20

EJEMPLO 5

CÁPSULAS DE GELATINA DURA

FORMATO 1 QUE CONTIENE 275 mg DE COMPOSICIÓN

Matriz (caolín + celulosa microcristalina) que contiene aproximadamente 2.000 millones de esporas de <i>Bacillus clausii</i> (I-273, I-274, I-275, I-276)	mg	200,00*
Celulosa microcristalina	mg	72,25
Estearato de magnesio de origen vegetal	mg	2,75
(* en la fórmula de fabricación, 220,00 mg corresponden a una sobredosificación del 10%)		

EJEMPLO 6**CÁPSULAS DE GELATINA DURA****FORMATO 1 QUE CONTIENE 255 mg DE COMPOSICIÓN**

Matriz (carbonato de calcio + celulosa microcristalina) que contiene aproximadamente 2.000 millones de esporas de <i>Bacillus clausii</i> (I-273, I-274, I-275, I-276)	mg	200,00*
Celulosa microcristalina	mg	52,25
Estearato de magnesio de origen vegetal	mg	2,75
(* en la fórmula de fabricación, 220,00 mg corresponden a una sobredosificación del 10%)		

REIVINDICACIONES

1. Composición sólida de esporas de bacterias no patogénicas del género *Bacillus* adsorbidas sobre una matriz formada:
- 5 - por al menos un compuesto adsorbente insoluble en agua elegido del grupo formado por arcillas, caolín, carbonato de calcio, sílices coloidales y silicato de magnesio y aluminio, y
- por un derivado de celulosa,
- caracterizada por que:**
- la relación en peso entre dicho compuesto adsorbente y dicho derivado de celulosa está comprendida entre 90:10 y 10:90, y
- 10 la composición es apta para obtenerse mediante la técnica del lecho fluidizado por aire.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** es apta para obtenerse mediante un procedimiento que comprende tratar, según la técnica del lecho fluidizado por aire, una suspensión líquida de dichas esporas con una matriz formada por al menos un compuesto adsorbente insoluble en agua y un derivado de celulosa.
- 15 3. Composición según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada por que** contiene de 3.000 a 30.000 millones de dichas esporas por gramo de composición.
4. Composición según la reivindicación 3, **caracterizada por que** contiene de 5.000 a 20.000 millones de dichas esporas por gramo de composición.
- 20 5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada por que** contiene aproximadamente 10.000 millones de dichas esporas por gramo de composición.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** dicha composición adsorbente es caolín.
7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** dicha composición adsorbente es carbonato de calcio.
- 25 8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por que** dicho derivado de celulosa es celulosa microcristalina.
9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por que** la relación en peso entre dicho compuesto adsorbente y dicho derivado de celulosa está comprendida entre 70:30 y 30:70.
- 30 10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada por que** dicha relación es de aproximadamente 50:50.
11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de unidad de dosificación en cápsulas duras o saquitos.
12. Composición según la reivindicación 11, que contiene por cada unidad de dosificación de 1.000 a 10.000 millones de dichas esporas, de 50 a 500 mg de caolín y de 50 a 600 mg de celulosa microcristalina.
- 35 13. Composición según la reivindicación 12, que contiene por cada unidad de dosificación de 2.000 a 5.000 millones de dichas esporas, de 50 a 250 mg de caolín y de 50 a 300 mg de celulosa microcristalina.
14. Composición según la reivindicación 11, que contiene por cada unidad de dosificación aproximadamente 2.000 millones de dichas esporas en cápsulas duras.
- 40 15. Composición según la reivindicación 11, que contiene por cada unidad de dosificación aproximadamente 6.000 millones de dichas esporas en cápsulas duras.
16. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada por que** dichas esporas son esporas de *Bacillus subtilis* o de *Bacillus clausii*.
- 45 17. Composición según la reivindicación 16, **caracterizada por que** dichas esporas provienen de una o más cepas elegidas entre *Bacillus clausii* I-273, I-274, I-275 y I-276.

18. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada por que** dichas esporas son una mezcla de esporas de bacilos diferentes.

19. Medicamento que comprende la composición según una de las reivindicaciones 1 a 18.