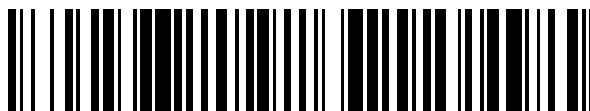


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 766**

51 Int. Cl.:

A61K 36/31 (2006.01)
A61K 36/886 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2011 PCT/EP2011/071612**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO2012076409**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11799655 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2648739**

54 Título: **Gel multiuso para la sequedad vaginal con efecto directo y retardado**

30 Prioridad:

09.12.2010 IT MI20102260

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

**ZAMBON S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso MI, IT**

72 Inventor/es:

**BARTORELLI, ALBERTO y
GOBBI, MARIA ROSA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 624 766 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

Gel multiuso para la sequedad vaginal con efecto directo y retardado

5 La presente invención se refiere a composiciones vaginales de uso tópico en forma de gel que contienen mediadores inmunitarios, factores de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antibacterianos/antivirales extraídos de calostro bovino, y opcionalmente otros ingredientes con actividad complementaria.

Técnica anterior

10 En condiciones fisiológicas, el ecosistema vaginal es un equilibrio dinámico de flora microbiana modulado por el equilibrio hormonal, el pH y la respuesta inmunitaria, que son factores que mantienen una estrecha relación de interdependencia. Las células de la pared vaginal desempeñan un papel importante en el mantenimiento de dicho equilibrio, especialmente la superficie y las capas intermedias del epitelio, cuya proliferación y madurez está relacionada con las hormonas.

15 La mucosa vaginal se humedece normalmente por fluido, visible en una inspección como una secreción clara que consiste en trasudado de plasma, moco cervical y secreciones de las glándulas vestibulares. Dicho fluido también contiene sustancias antimicrobianas que le otorgan la función de una interfaz protectora. El 5 % de la secreción vaginal consiste en trasudado vaginal, y el 95 % de moco cervical y las secreciones que fluyen hacia el mismo. El moco previene la colonización microbiana mediante acción mecánica, a través de sus propiedades de viscosidad y elución, y porque contiene anticuerpos (IgG e IgA), citocinas y factores antibacterianos.

La "sequedad vaginal" es una afección frecuente en la edad menopáusica; es menos común pero igual de molesta cuando afecta a pacientes en edad fértil.

20 Mientras que el hipoestrogenismo menopáusico y hábitos urinarios son los factores prevalentes en mujeres mayores, en mujeres de edad fértil las causas también pueden representarse por el uso de bajas dosis de anticonceptivos combinados estrógeno-progestágeno, tampones, estrés, etc.

25 Los síntomas consisten en dolor, picor y escozor, especialmente durante las relaciones sexuales, y con tendencia a persistir. Las glándulas de Bartolino y Skene deben producir moco; este es esencial como "fluido lubricante", que es útil para el desarrollo normal de las relaciones sexuales. Sin embargo, cuando se presenta este trastorno, no tiene lugar esta producción, provocando así molestias al paciente. Una lubricación vaginal y vulvar pobre causa una serie de trastornos en las mujeres, tales como picor, escozor y dispareunia. También hay una mayor sensibilidad incluso al más modesto estímulo irritante, y episodios más frecuentes de vaginosis y vaginitis. El trastorno se asocia con bastante frecuencia con trastornos miccionales, en forma de picor al orinar. Un hallazgo frecuente en la colposcopia es la captación irregular de yodo en la prueba de Schiller.

30 Se han propuesto numerosos medicamentos a base de hormonas para el tratamiento de estos trastornos. Desafortunadamente, existe la sospecha de una mayor incidencia de tumores de mama, especialmente comedocarcinoma, en todos estos productos. Se han propuesto muchos productos basados en fitoestrógenos, pero también existen pruebas científicas de riesgo de cáncer de mama en estos casos: las isoflavonas de soja inducen el 97 % de proliferación de la línea tumoral murina MCF-7 en comparación con los controles.

Por lo tanto, es necesario un producto basado en sustancias naturales que:

- no alteren el ecosistema vaginal, sino que ayuden a restablecer y mantener el equilibrio, y potencien sus defensas;
- se presenten en una formulación de gel similar a la secreción vaginal fisiológica y proporcionen un alivio inmediato, al mismo tiempo que fomenten la reconstrucción y el mantenimiento de la integridad de la mucosa;
- liberen parte de los principios activos de forma rápida y parte de forma lenta para producir un efecto terapéutico duradero que cubra el período entre las sucesivas administraciones.

45 Se conocen composiciones que comprenden calostro o extractos o componentes de los mismos para la administración a la mucosa vaginal a partir de los documentos WO 2007/039124, WO 2009/113065, WO 2004/089278. Se desvelan microesferas mucoadhesivas para su administración a la mucosa bucal o vaginal en el documento WO 2010/060886 y en los artículos de:

- CHOWDARY K P R Y COL.: "Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery", BOLETÍN BIOLÓGICO Y FARMACÉUTICO, vol. 27, n.º 11, noviembre 2004, páginas 1717-1724;
- PATIL SANJAY B Y COL.: Mucoadhesive microspheres: a promising tool in drug delivery." ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS ACTUAL, vol. 5, n.º 4, octubre 2008, páginas 312-318;
- ALBERTINI B Y COL.: "Polymer-lipid based mucoadhesive microspheres prepared by spray- congealing for the vaginal delivery of econazole nitrate", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 36, n.º 4 -5, 2 de marzo de 2009, páginas 591-601.

El documento US 2003/215506 desvela una fracción de calostro enriquecida con IgG microencapsulado para el suministro de creatina. También se contempla la administración vaginal pero el principal objetivo es la administración oral y la encapsulación tiene por objeto proteger de la hidrólisis gástrica.

Descripción de la invención

5 Se ha descubierto que estos objetivos se consiguen mediante una formulación que contiene, como principio activo, una fracción de calostro enriquecida con inmunoglobulinas, factores de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antibacterianos/antivirales, parcialmente con liberación inmediata y parcialmente con liberación de forma controlada, preferentemente encapsulado en microperlas mucoadhesivas.

10 Las microesferas mucoadhesivas están disponibles en el mercado con el nombre de SPHERULITE®, o pueden prepararse de acuerdo con el documento WO 2010060886.

Los compuestos de acuerdo con la invención contienen preferentemente otros ingredientes, especialmente pantenol, betaína, sericina, vitamina E, extracto de *Lepidium mehenii* (Maca), y *Aloe vera*.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se usan de forma ventajosa para tratar mujeres premenopáusicas, menopáusicas y con histerectomía practicada, adolescentes, mujeres en periodo postparto o de lactancia, mujeres que padecen sequedad debido al estrés y mujeres que hacen un uso excesivo de tratamientos localizados desequilibrados.

20 La fracción de calostro utilizable en el gel de acuerdo con la invención se puede obtener de calostro bovino, en particular de vacas Holstein (Friesian) y Guernsey. Se ha demostrado que estas vacas producen el calostro con la mayor concentración de factores de crecimiento, moduladores inmunológicos, factores quimiotácticos y factores antibacterianos/antivirales. Las vacas se encuentran en su segundo o tercer parto preferentemente. El calostro se recoge preferentemente entre la 5ª y 6ª hora tras el parto (calostro 5H), porque la mayor concentración de sustancias activas se encuentra en ese periodo. El calostro recogido en la primera hora contiene una menor concentración de sustancias activas, mientras que a partir de la sexta hora en adelante, los factores activos disminuyen rápidamente (solo el 15 % están presentes 24 horas después del parto).

25 El calostro 5H recogido se somete a ensayo para detectar tuberculosis, citotoxicidad en cultivos celulares, micoplasma, priones y virus humanos y bovinos.

30 El calostro en la cisterna de la ubre es prácticamente estéril, pero una vez se ordeña, a pesar de toda precaución, debido a la alta concentración de factores de crecimiento, su contenido bacteriano aumenta rápidamente durante la congelación y la descongelación, que son procedimientos bastante lentos en vista de la alta densidad de calostro en las primeras horas (fig. 1).

35 La concentración de conservantes permitidos para el uso nutricional y aquellos permitidos para el uso parenteral y/o intravenoso no es suficiente para detener el contenido de bacterias. El uso de rayos gamma solo produce calostro estéril si se usa radiación que exceda los 10 Kgy, pero esto destruye gran parte de los factores activos y, en cualquier caso, este procedimiento no evita la formación de pirógenos, cuyo uso intravenoso y/o tópico está prohibido en áreas que estén en contacto con la sangre y ganglios linfáticos. Se ha elaborado por tanto un sistema de recogida innovador para obtener un compuesto estéril y sin alérgenos, sin conservantes o pirógenos.

40 Se añaden agentes antisépticos en cantidades suficientes para garantizar la esterilidad y ausencia de pirógenos en el calostro recogido en contenedores estériles (que se esterilizan vacíos a 25 Kgy) (figura 2). Se usan preferentemente sorbato de potasio y benzoato de sodio, cada uno con una concentración del 12,5 % (una concentración mucho mayor a la que se usa normalmente, a saber, 0,2 %), o como alternativa, fenoxietanol con una concentración del 2,5 % o diazolidinil urea con una concentración del 1 % (figura 3).

El calostro así tratado no necesita almacenarse congelado antes de los procedimientos de extracción del factor activo, lo que conlleva un ahorro en costes industriales obvio.

45 A continuación el calostro se diluye con solución salina: esta dilución no solo proporciona una mejor filtración sin obstruir los poros del filtro, sino que sobre todo permite la liberación de los factores activos unidos a lípidos y caseína. Por lo tanto, el calostro diluido se somete a una microfiltración tangencial (membranas cerámicas con un peso límite de entre 2 y 6 µm, temperatura 5/20 °C, presión transmembrana de entre 0,2 y 2 bar), que puede repetirse para obtener una solución opalescente sin caseína, matriz de grasa ni proteínas lácteas. Todas estas sustancias constituyen sobre el 90 % del contenido alérgico del calostro y de la leche de la vaca. La solución se pasa a continuación a través de
50 membranas, o de forma alternativa, un tamiz molecular con un límite a 300.000 daltons, para una mayor purificación de los factores activos, todos con un peso inferior a 200.000 daltons.

55 A continuación la solución se dializa mediante ultrafiltración (límite 1000/2000 daltons) a alta presión para eliminar totalmente los conservantes (peso molecular inferior a 150 daltons), y a continuación se liofiliza inmediatamente (fig. 4). El resultado es un polvo estéril, antialérgico, sin pirógenos ni conservantes (la caseína y la lactoalbúmina son las responsables de sobre el 95 % de las alergias a la leche de vaca) con una alta solubilidad, con la máxima

concentración posible de factores activos.

Esta fracción, en adelante denominada LIFEINSIDE™ Mucosa, contiene los siguientes factores:

MEDIADORES INMUNITARIOS

- 5 **Inmunoglobulinas** de clase IgG2 e IgA (a/mg), en la proporción de aprox. 60 % del contenido de Lifeinside™ Mucosa (aprox. 50 % de IgG2 y aprox. 10 % de IgA), con especificidad natural contra muchas bacterias y virus, algunos de los cuales son responsables de la infección por ECN superpuesta.

COMPLEMENTO C3/C4: El complemento consiste en proteínas circulantes capaces de interactuar con las membranas biológicas y con receptores específicos situados en la superficie de diversos tipos de células, lo que induce reacciones inflamatorias que pueden ayudar a combatir la infección.

10 **FACTORES ANTIBACTERIANOS/ANTIVIRALES**

Transferrina;
Lactoferrina;
Lisozima;
Lactoperoxidasa.

15 **FACTORES DE CRECIMIENTO**

FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE - TGF-β1: estimula la producción de inmunoglobulinas de Clase A, que son las responsables de las defensas inmunitarias en la mucosa. Modula la proliferación celular y estimula el depósito de la matriz extracelular.

- 20 FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO - EGF: regula el desarrollo de la mucosa. Promueve la formación de células epiteliales.

FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO - IGF 1: modula la proliferación, adhesión y migración celular e induce la maduración de la mucosa.

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR - VEGF: estimula la producción de vasos sanguíneos. Presenta actividad mitogénica y activación de la permeabilidad vascular.

- 25 FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTO BÁSICO-FCF-b: estimula la proliferación de células de origen mesenquimatoso tales como fibroblastos, células endoteliales, astrocitos y queratinocitos. Actúa como factor quimiotáctico y fitogenético.

HORMONA DEL CRECIMIENTO - GH: factor de crecimiento general de todos los tejidos.

HORMONA LIBERADORA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO - GHRF.

- 30 FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO-FCN: estimula la actividad y regula el crecimiento y diferenciación del sistema simpático.

Proteína ricas en prolina – PRP: estimula la madurez de las células T y tiene un efecto regenerador en el sistema nervioso, el sistema óseo y la mucosa.

FACTORES QUIMIOTÁCTICOS

- 35 EOTAXINA: se une a los receptores de quimiocinas para reclutar eosinófilos para los tejidos inflamados.

Ligando 10 de la quimiocina IP-10: se induce mediante interferón gamma y agrega células inflamatorias.

Factor-1 quimiotáctico de monocitos MCP-1: promueve la agregación de monocitos a los tejidos inflamados.

CITOCINAS

- 40 IL-2: induce la proliferación de linfocitos T.
IL-4: posee actividad antiinflamatoria.
IL-6: estimula la inmunidad innata y adaptativa.
IL-9: regulador de células hemopoyéticas, estimula la proliferación celular y evita la apoptosis.
IL-17: regula las actividades de NF-KB y aumenta la producción de óxido nítrico (NO).
45 IL-10: presenta efectos pleiotrópicos en inmunorregulación e inflamación. Mejora la supervivencia de las células B, y por tanto la producción de anticuerpos. Estudios realizados en ratones knockout demuestran que este problema es esencial en la inmunorregulación de la mucosa. Interferón-gamma: presenta actividades antivirales, antitumorales e inmunorreguladoras conocidas. Es un activador potente de macrófagos, y activa la actividad mediada por células contra bacterias y virus.

Factor de necrosis tumoral TNF- α : estimula la migración de neutrófilos y monocitos al lugar de la infección.

La fracción que contiene la sustancias enumeradas anteriormente pueden asociarse de forma ventajosa con otros compuestos con actividad complementaria o de otro modo útil. Son preferentes las siguientes sustancias:

5 **Betaína:** Betaína (trimetilglicina) es una sustancia de origen vegetal extraída de la remolacha. Está implicada en la transmetilación, el procedimiento bioquímico esencial para el metabolismo celular a través del cual los grupos metilo (CH₃) se transfieren de una molécula a otra. En el cuerpo, la betaína pierde un grupo metilo y se convierte en dimetilglicina (vitamina B15); durante este proceso, se produce energía, que se cree que es la responsable de los efectos beneficiosos de este compuesto: desaparición de cansancio inexplicable y efecto favorable en el sistema circulatorio, el corazón, alergias y respiración celular. La betaína es un ingrediente ideal para los productos
10 diseñados para la piel y la mucosa, que son particularmente sensibles y delicados, en vista de sus propiedades hidratantes y humectantes, que son útiles para promover la hidratación inmediata de la mucosa vaginal.

Pantenol: El ácido pantoténico y su forma reducida correspondiente, pantenol, es una de las vitaminas más usadas de forma generalizada en aplicaciones tópicas. Ha demostrado su eficacia como suavizante, hidratante y acondicionador. Realiza una serie de funciones esenciales:

- 15
- después de la penetración en la mucosa actúa como un hidratante activo de forma interna ya que tiene una capacidad excelente para retener la humedad, dejando así la piel suave y elástica;
 - estimula la proliferación celular y ayuda en la reparación del tejido;
 - promueve la queratinización normal;
 - promueve la cicatrización de heridas poco graves, abrasiones leves y pequeñas quemaduras debido a sus
20 propiedades calmantes.

Vitamina E o tocoferol, una vitamina liposoluble con actividad antioxidante marcada capaz de prevenir la descomposición de vitamina A y ácidos grasos, con la formación consiguiente de catabolitos tóxicos y la formación de radicales libres y peróxidos. La vitamina E entra en los procesos de respiración celular, fortifica las paredes de los vasos sanguíneos, y tiene efectos favorables importantes en el aparato reproductivo.

25 **Sericina** (MW 400.000): hidratante, formadora de películas, con capacidad tamponadora de acidez. Reduce la agresividad de los tensioactivos. Tiene una afinidad considerable con las proteínas hidrofóbicas y una capacidad excelente para retener agua, aumentando ambas características con peso molecular. A diferencia del ácido hialurónico, que se usa a menudo en productos hidratantes vaginales, el efecto de formación de película no es oclusivo. En el caso de sericina intacta, el efecto agradable, de formación de película terapéutico no evita la absorción
30 de otros factores por la mucosa vaginal.

Maca (extracto de *Lepidium meyenii*): es un remedio vegetal poco conocido y una comida con alta energía. Su popularidad está aumentado debido a sus efectos energéticos, fertilizantes y afrodisíacos. El extracto de maca contiene glucosinolatos e isotiocianatos con actividad quimiopreventiva. En las mujeres, el extracto de maca fomenta la fertilidad, estimula la libido, alivia los síntomas asociados con la menopausia, atenúa el dolor menstrual y tiene un
35 efecto energizante.

Los constituyentes de la Maca no tienen actividad estrogénica, como se ha demostrado en el cáncer de mama dependiente de estrógeno (células tumorales MCF-7).

Aloe Vera tiene propiedades útiles regeneradoras, proteolíticas, cicatrizantes, antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas, humectantes, bacteriostáticas, virostáticas, fungicidas y contra el picor.

40 Las formulaciones en gel de acuerdo con la invención se preparan de acuerdo con las técnicas conocidas, usando excipientes convencionales. La concentración de fracción de calostro en forma libre puede variar entre el 1 y el 10 %, mientras que la que está encapsulada en una liberación controlada varía entre el 0,1 y el 5 %.

Los intervalos de concentración aproximados para cada uno de los constituyentes, cuando está presente, se exponen a continuación:

- 45 Sericina: 0,5-5%
Pantenol: 0,1-1%
Betaína: 1-10%
Extracto de aloe vera: 1-5%
Vitamina E: 0,1-2%
50 Extracto de *Lepidium meyenii*: 1-5%

La invención se describe con más detalle en la siguiente parte experimental, proporcionada a modo de ejemplo.

Ejemplo 1 - Composición cualitativa y cuantitativa de un gel vaginal con liberación rápida y lenta de factores activos

FÓRMULA	%
LIFEINSIDE MUCOSA	5,00
BETAÍNA	5,000
PANTENOL	0,200
BENZOATO DE SODIO	0,500
SORBATO DE POTASIO	0,500
FÓRMULA	%
DIAZOLIDINIL UREA	0,500
SERICINA INTACTA (400 Kd)	3,000
GOMA XANTANA	0,200
CARBOXIMETILCELULOSA	0,600
COPOLÍMERO DE ACRILOILDIMETILTAURATO DE AMONIO/VP	1,000
GLICERINA VEGETAL FU	5,000
DIMETICONA	0,100
EXTRACTO DE RAÍZ DE LEPIDIUM MEYENII 0,5% (EXTRACTO SECO DE MACA 0,5%)	2,00
GEL DE ALOE BARBADENSIS (VERA) 10:1	0,500
ACEITE DE RICINO HIDROGENADO PEG-40	2,000
FENOXIETANOL	1,000
ACETATO DE TOCOFEROL (VITAMINA E)	0,500
PERFUME (PERFUME NOLA PORTOFINO)	0,100
COPOLÍMERO DE ACRILATO DE HIDROXIETILO/ACRILILDIMETIL TAURATO DE SODIO, ISOHEXADECANO, POLISORBATO 60 (SIMULGEL INS 100)	2,000
LIFEINSIDE MUCOSA EN MICROESFERAS MUCOADHESIVAS	2,00
ÁCIDO LÁCTICO 90%	0,250
EXCIPIENTES c.s por	100

Ejemplo 2 - Ensayos clínicos

- 5 El gel vaginal descrito en el ejemplo 1 se usó en 30 mujeres fértiles, premenopáusicas y menopáusicas que padecían sequedad vaginal debido a razones hormonales o mecánicas, estrés, tratamientos locales desequilibrados, lactancia, anticonceptivos, etc.

La tabla 1 muestra los resultados de colposcopia con la prueba de Schiller en un grupo de 30 pacientes tratados y 28 controles. La diferencia entre los dos grupos al final del estudio fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN DE SUJETOS ESTUDIADOS DE ACUERDO CON LOS RESULTADOS DE LA COLPOSCOPÍA Y BRAZO DE TRATAMIENTO

	OBSERVACIÓN		Lifeinside mucosa	
	Inicio de la prueba	Fin de la prueba	Inicio de la prueba	Fin de la prueba
<u>Prueba de Schiller</u>				
Absorción normal	-	5 (17,9%)	-	26 (86,7%)
Absorción irregular	28 (100%)	23 (82,1%)	30 (100%)	4 (13,3%)

- 5 La tabla 2 muestra los resultados de la presencia y gravedad de la sequedad vaginal en los mismos grupos. Una vez más, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$, tratamiento con una única administración diaria durante 20 días).

Tabla 2

DISTRIBUCIÓN DE SUJETOS ESTUDIADOS DE ACUERDO CON LA PRESENCIA Y GRAVEDAD DE LA SEQUEDAD VAGINAL Y BRAZO DE TRATAMIENTO				
	Observación		Lifeinside mucosa	
	Inicio de la prueba	Fin de la prueba	Inicio de la prueba	Fin de la prueba
Sequedad vaginal				
Ninguno	-	12 (42,9%)	-	23 (76,7%)
Leve	22 (78,6%)	16 (57,1%)	13 (43,3%)	5 (16,7%)
Moderado/ Grave	6 (21,4%)	-	17 (56,6%)	2 (6,7%)

- 10 El uso del gel vaginal con liberación combinada rápida-retardada conlleva una clara mejora en el cuadro clínico y en los síntomas asociados con la sequedad vaginal. En el grupo de control, solo el 16,7 % de los casos mejoraron tras 20 días, mientras que el 86,7 % de los casos en el grupo con tratamiento mejoraron/se curaron.

La prueba citológica después del tratamiento (figuras 4-7) demuestra:

- aumento de celularidad
 - un aumento relativo en células escamosas maduras
 - una reducción relativa en células basales y parabasales.
 - presencia de inflamación e histiocitos multinucleados que indican tropismo aumentado.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Composiciones vaginales de uso tópico en forma de gel que comprenden una fracción de calostro enriquecida con inmunoglobulinas, factores de crecimiento, factores quimiotácticos y factores antimicrobianos/antivirales, parte en forma libre y parte encapsuladas en microperlas mucoadhesivas.
- 5 2. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden inmunoglobulinas de clase IgG2 e IgA, complemento c3/c4, transferrina, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa, factor de crecimiento transformante - TGF- β 1, factor de crecimiento epidérmico - EGF, factor de crecimiento insulínico - IGF 1, factor de crecimiento endotelial vascular - VEGF, factor de crecimiento de fibroblasto básico - FCF-b, hormona del crecimiento - GH, hormona liberadora del factor de crecimiento - GHRF, factor de crecimiento nervioso - FCN, proteínas ricas en prolina, eotaxina,
- 10 ligando 10 de la quimiocina IP-10, factor-1 quimiotáctico de monocitos MCP-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-17, IL-10, interferón-gamma, factor de necrosis tumoral - TNF- α .
3. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en las que la fracción de calostro puede obtenerse de calostro bovino ordeñado entre la 5ª y 6ª hora tras el parto y tratado con un proceso que comprende:
- 15 - adición de agentes antisépticos al calostro en concentraciones suficientes para garantizar esterilidad y apirogenicidad;
- dilución con solución salina;
- una o más etapas de microfiltración tangencial a través de membranas cerámicas con límite en un intervalo de entre 2 y 6 μ m;
- 20 - paso a través de membranas o tamices moleculares con límite de 300.000 daltons;
- diálisis mediante ultrafiltración de alta presión hasta completar la retirada de los agentes antisépticos y liofilización final.
4. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 3, en las que el calostro se obtiene de vacas Guernsey o Holstein.
5. Composiciones de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que también contienen uno o más de los siguientes ingredientes:
- 25 a) Sericina;
- b) Pantenol;
- c) Betaína;
- d) Extracto de *Aloe vera*;
- 30 e) Vitamina E;
- f) Extracto de *Lepidium meyenii*.
6. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de sequedad vaginal.

FIGURA 1

AUMENTO EN CONTAMINACIÓN MICROBIANA DESDE EL INICIO DE LA RECOGIDA DURANTE EL TIEMPO DE CONGELACIÓN

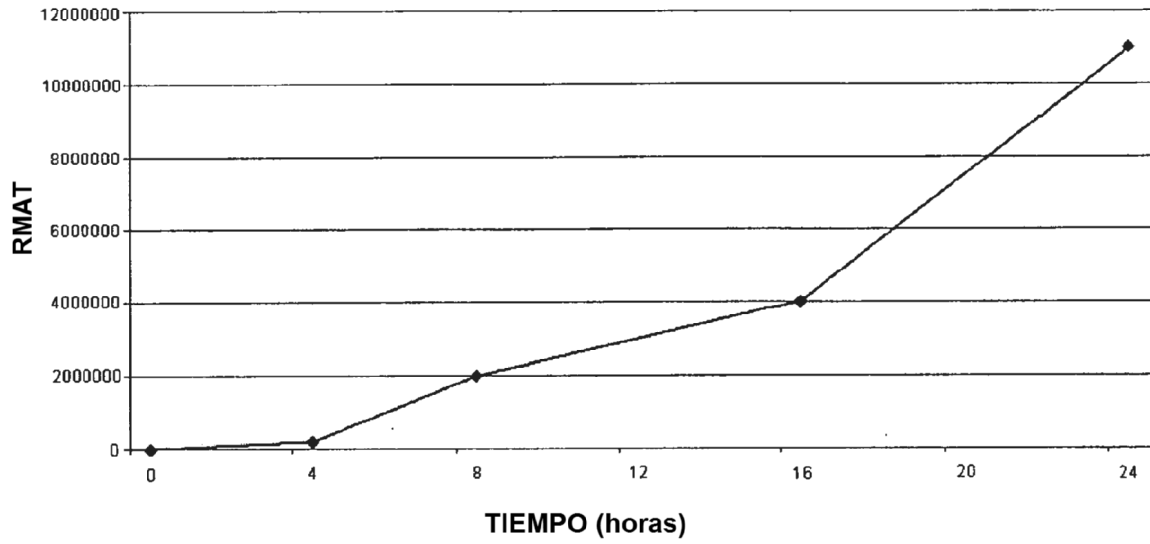


FIGURA 2**RELACIÓN ENTRE CONTAMINACIÓN MICROBIANA Y CONCENTRACIÓN DE CONSERVANTES**

	RMAT (UFC/g)	RMLT (UFC/g)
Calostro sin conservantes	1650000	20975
Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 0,2 %	1316000	3720
Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 2 %	3600	10
Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 4 %	120	< 10
Calostro con sorbato de potasio y benzoato de sodio en la concentración de 25 %	20	< 10

RMAT: recuento de aerobios totales

RMLT: recuento de mohos y levaduras totales

FIGURA 3

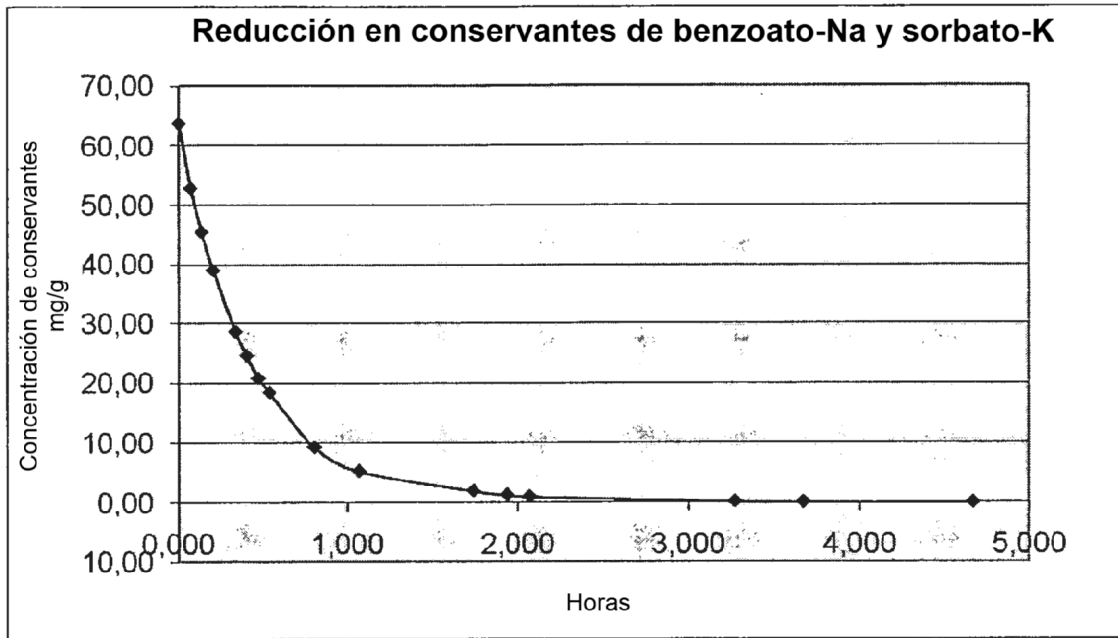


FIGURA 4

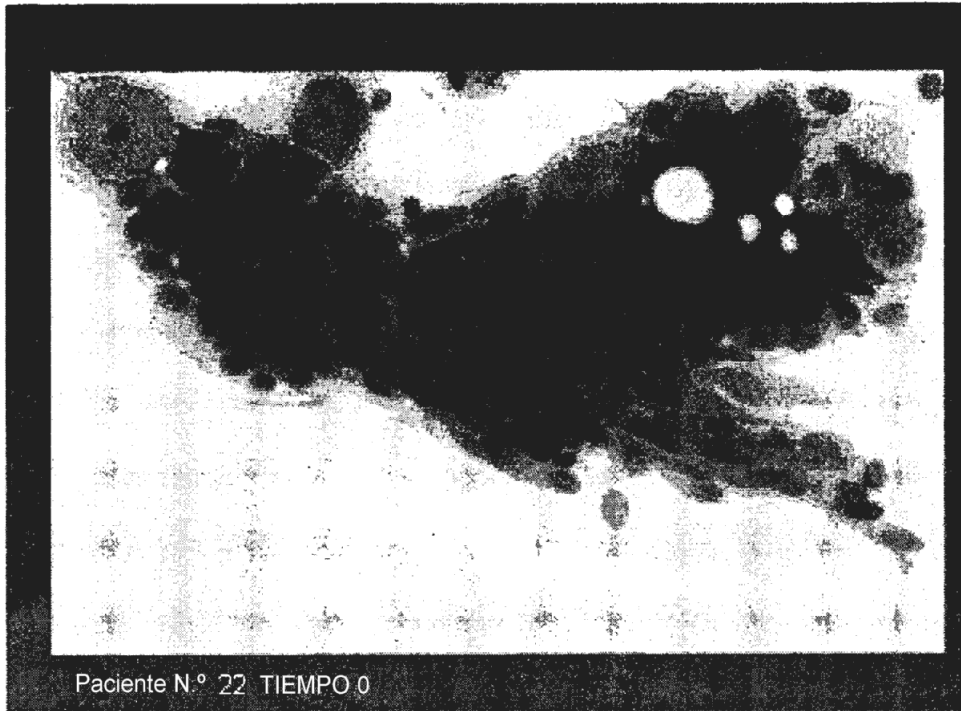


FIGURA 5

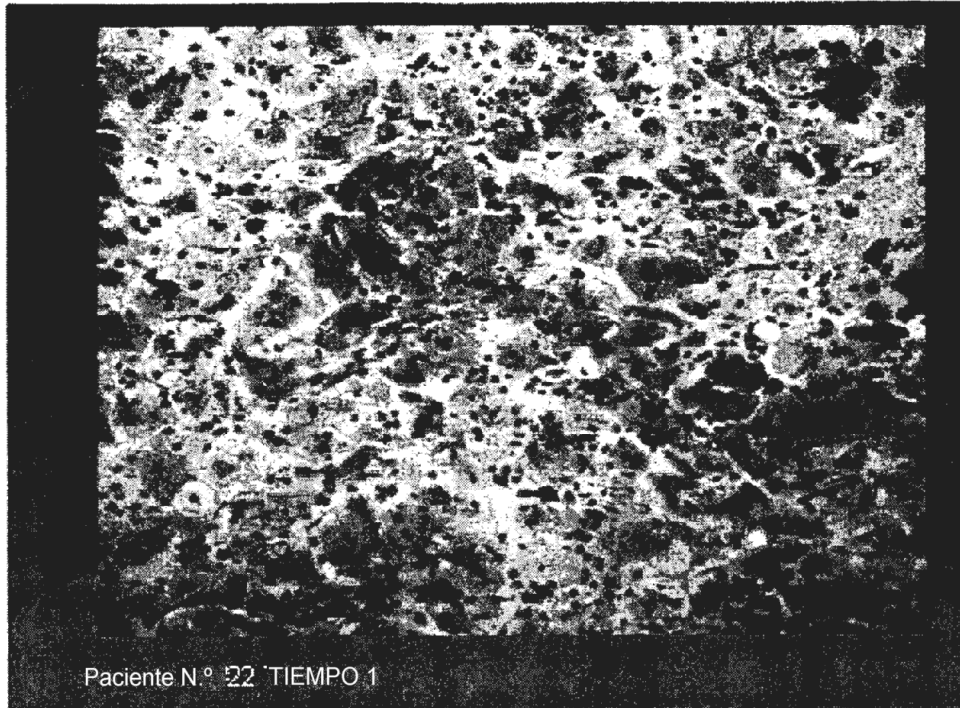
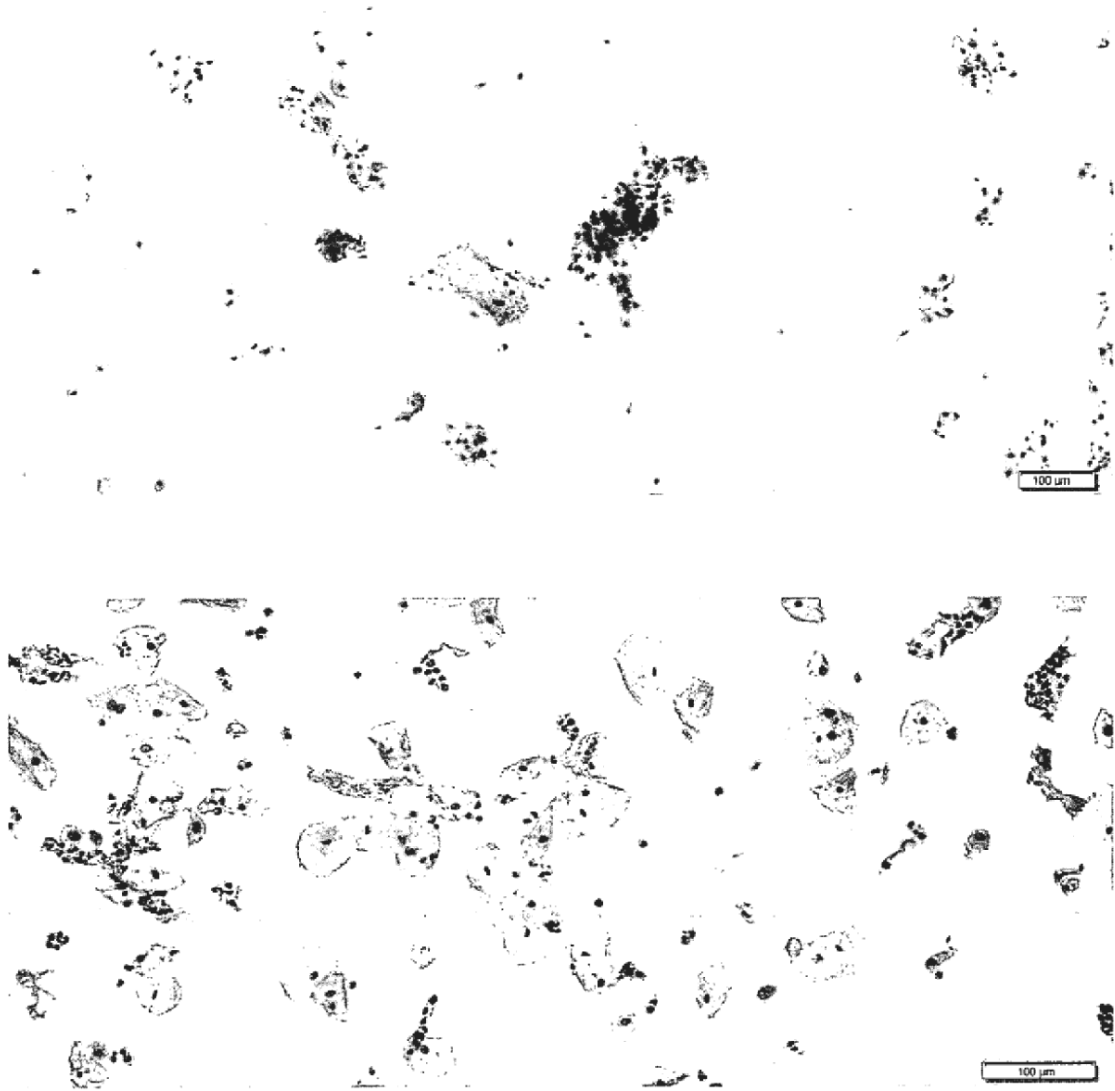


FIGURA 6

Tratamiento previo



100 micrómetros

FIGURA 7

RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA

T0	T1
0	0,5
0	0
0	0,2
0	0,1
0	0,2
0	0
0	0,2
0	0,7
0	0,1
0	0,5
0	0
0,1	0,3
0,1	0,7
0	0

Valor p

0,00195097

T0
0,014286

T1
0,25

