

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 841**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 35/74 (2015.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2007 PCT/IB2007/003491**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2008 WO08065492**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2007 E 07825668 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2120864**

54 Título: **Composición para la administración de principios biológicamente activos en el campo ginecológico y rectal y usos de la misma**

30 Prioridad:

28.11.2006 IT MI20062286

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

26.07.2017

73 Titular/es:

**PROBIOTICAL S.P.A. (100.0%)
VIA MATTEI 3
28100 NOVARA (NO), IT**

72 Inventor/es:

**STROZZI, GIAN PAOLO y
MOGNA, LUCA**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 626 841 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

Composición para la administración de principios biológicamente activos en el campo ginecológico y rectal y usos de la misma

5 La presente invención se refiere a una composición para la administración de principios biológicamente activos en un ámbito ginecológico y rectal, así como a los usos de dicha composición. Dicha composición presenta características de estabilidad y tecnológicas particularmente favorables del producto final, sobre todo en cuanto a la viscosidad tras la disolución/resuspensión de la misma en un medio líquido hidrófilo que permite una mejor adhesión y un contacto directo de las bacterias con la mucosa tratada. Dicha composición incluye un agente viscosizante específico seleccionado del grupo de goma tara, que puede desempeñar una función prebiótica importante contribuyendo de manera significativa al correcto crecimiento y colonización del cultivo probiótico, formando así un sistema simbiótico perfecto.

15 Se sabe que las composiciones destinadas para la administración rectal o vaginal deben tener características peculiares que sean capaces de promediar una administración equilibrada y cuantitativamente correcta del principio biológicamente activo contenido en dichas composiciones. La mayoría de las composiciones, aunque tienen un contenido en agua que varía están, sin embargo, en forma sólida, y se administran como tal.

20 En este caso, la administración del principio biológicamente activo puede producirse mediante fusión, a la temperatura corporal, de la totalidad de los componentes de la composición, o mediante disolución o dispersión de dichos componentes en la secreción vaginal o en el líquido presente en el recto.

25 Sin embargo, hay algunos casos en los que las composiciones mencionadas anteriormente se introducen en el sitio de destino en forma líquida, como disolución o sistema dispersado.

En este caso, la composición puede estar directamente en forma líquida, o es necesaria la adición de la propia composición a un volumen adecuado de líquido antes de la administración.

30 La presencia de un principio biológicamente activo en una composición con las características descritas anteriormente, es a menudo problemática, ya que la eficacia de la misma, tras la introducción rectal o vaginal de una suspensión o disolución, tiende a limitarse a lo largo del tiempo. De hecho, puesto que la mayor parte del líquido administrado tiende a descargarse más o menos rápidamente desde el sitio de aplicación, el tiempo de contacto eficaz de dicho principio biológicamente activo con la mucosa rectal o vaginal se reduce sensiblemente.

35 El uso de una formulación viscosa con una base oleosa-hidrófoba también presenta algunos inconvenientes. De hecho, aunque garantiza un mayor tiempo de residencia del principio activo, por ejemplo, un microorganismo probiótico, impide físicamente el contacto del mismo puesto que la matriz oleosa-hidrófoba forma una película aislante que evita su contacto directo con la mucosa tratada.

40 En vista de lo descrito arriba, la cantidad residual de principio biológicamente activo que permanece dentro del espacio rectal o vaginal es casi siempre insuficiente para garantizar una eficacia real del mismo, tanto cuando la acción se lleva a cabo a nivel local (como en la mayoría de las administraciones vaginales) como cuando se desea una buena absorción sistémica del principio biológicamente activo (como en algunas tipologías de administraciones rectales).

45 La mejor solución actual para el transporte por vía rectal o vaginal de principios biológicamente activos es la administración de una composición en forma sólida que, sin embargo, tiene un contenido más o menos notable de agua u otro líquido.

50 Sin embargo, no todos los principios biológicamente activos pueden introducirse en composiciones sólidas para propósitos rectales o vaginales, para introducirse como tales en el cuerpo humano, ya que la cantidad de agua existente en ellos, a menudo elevada, promueve la degradación de los mismos o, en cambio, una alteración fisicoquímica más o menos considerable, en tiempos relativamente cortos.

55 Debido a esto, el tiempo que transcurre entre la preparación industrial de la composición y la administración de la misma es casi siempre la causa de una reducción notable del título eficaz de dicho principio activo, hasta niveles a menudo completamente insuficientes si se comparan con los típicos del margen terapéutico.

60 Es destacable un tipo específico de principio biológicamente activo, representado por el grupo que incluye microorganismos vivos, con referencia particular a aquellos con una valencia probiótica y simbiótica.

65 En particular, la administración rectal de microorganismos probióticos presenta, con respecto a la oral, la ventaja de que no se requiere que dichos microorganismos superen la triple barrera (representada por el jugo gástrico, la secreción biliar y la pancreática) y, por tanto, no se someten a reducciones inevitables, más o menos notables, de su título antes de alcanzar el intestino.

Sin embargo, el mejor modo para almacenar dichos microorganismos hasta el momento de la administración es en forma anhidra, por ejemplo, dentro de una formulación en polvo que va a unirse a un volumen adecuado de líquido que es así capaz de garantizar un transporte eficaz y concreto de los microorganismos en el espacio rectal o vaginal.

La eficacia de una composición de este tipo está vinculada a la persistencia, dentro del espacio corporal en cuestión, de los microorganismos probióticos durante tiempos suficientes para expresar su efecto clínico-saludable.

Una persistencia eficaz de dichos microorganismos conduciría, por tanto, a su integración real dentro de la microflora intestinal y/o vaginal, con una consiguiente capacidad de dirigir de manera ventajosa la actividad metabólica y, de forma más general, la manifestada microbiológicamente por dicha microflora.

En cada caso, no es posible, en la actualidad, garantizar una persistencia válida de los microorganismos probióticos dentro del espacio rectal y/o vaginal tras la administración de una composición con las características descritas arriba, ya que la descarga rápida fuera del organismo del líquido de transporte de dichos microorganismos o su aislamiento en una matriz oleosa-hidrófoba provocaría que la mayoría de ellos no tuvieran tiempo de colonizar la mucosa, con una consiguiente eficacia reducida de dicha formulación.

Por tanto, sigue habiendo la necesidad de poder proporcionar una composición en forma sólida para una administración rectal y/o vaginal eficaz, tras la suspensión o disolución de la misma en un medio líquido hidrófilo adecuado, de principios biológicamente activos.

En particular, sigue habiendo la necesidad de poder proporcionar una composición para la administración rectal y/o vaginal de principios biológicamente activos, en particular microorganismos con una valencia probiótica o simbiótica, que combinan la característica de una estabilidad real y adecuada de dichos principios dentro de la propia composición con una eficacia concreta de la composición durante la administración.

El documento EP 0 956 858 A1 divulga el uso de lactobacilos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la vaginosis y la vaginitis.

Es un objeto de la presente invención dar una respuesta adecuada a la necesidad señalada anteriormente.

Este y otros objetivos, que resultarán claros a partir de la siguiente descripción detallada, los ha alcanzado el solicitante que ha encontrado de manera inesperada que, a través del uso de una cantidad adecuada de al menos un agente viscosizante hidrófilo adecuado seleccionado del grupo de goma tara, es posible preparar una composición para la administración rectal o vaginal de principios biológicamente activos (incluyendo preferiblemente microorganismos con una valencia probiótica o simbiótica), capaces de satisfacer la necesidad señalada anteriormente.

Dicha composición está en forma sólida, ventajosamente en forma anhidra. La composición se diluye antes de la administración, con una cantidad adecuada de agua u otro medio líquido hidrófilo fisiológicamente compatible.

De esta manera, se obtiene una suspensión o disolución con peculiaridades tecnológicas tales para garantizar el transporte concreto de dichos principios dentro del espacio corporal de interés, así como, sobre todo, su permanencia dentro del mismo y el contacto directo con la mucosa tratada.

Dichas peculiaridades tecnológicas permiten entonces una acción beneficiosa eficaz de la composición, tanto cuando la acción biológica se manifiesta a nivel local, como cuando es necesaria la absorción sistémica de los propios principios.

Por tanto, un objeto de la presente invención es una composición para la administración rectal o vaginal de principios biológicamente activos que tenga las características presentadas en la reivindicación independiente adjunta. Además, la composición para su uso en medicina y, en particular, en el ámbito ginecológico o rectal forma otro objeto de la presente invención, tal como se presenta en las reivindicaciones adjuntas.

Se presentan realizaciones preferidas de la presente invención en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Se señalan en detalle características y ventajas de la presente invención en la siguiente descripción; además, se muestran adicionalmente, a modo de ejemplo, también en las gráficas 1-4 y tablas 1-4 incluidas, en las que:

- la gráfica 1 muestra el transcurso, a lo largo del tiempo, de la viscosidad de una disolución o suspensión, mantenida a 25 °C, obtenida mediante la adición de una composición según la invención, que incluye goma tara como agente viscosizante y *Lactobacillus paracasei* como principio biológicamente activo, a 20 ml de agua; la viscosidad se ha medido usando un viscosímetro rotatorio, o rotoviscosímetro, con un rotor SpR3 y con una velocidad angular de 50 rpm, empezando desde el momento de la resuspensión/disolución hasta los siguientes 35 minutos, y se expresa en mPa·segundo (correspondiente a 1 centipoise, cP); en este caso, el agente viscosizante

está presente al 0,9 % (peso del agente viscosizante/volumen del líquido de resuspensión o de disolución, p/v);

- la gráfica 2 muestra el transcurso a lo largo del tiempo de la viscosidad de una disolución o suspensión, mantenida a 38 °C, a través de la adición del componente usado en el experimento de la gráfica 1 a 20 ml de agua; la viscosidad se ha medido según los mismos procedimientos de la gráfica 1; el agente viscosizante está presente al 0,9 % (p/v);

- la gráfica 3 muestra el transcurso a lo largo del tiempo del pH de 15 ml de un medio de cultivo inoculado con el 1 % (v/v) de un *L. rhamnosus* en el que las fuentes de carbono y energía se proporcionan por una goma guar. Las mediciones de pH se han llevado a cabo desde el momento del inóculo hasta 24 horas desde el inóculo. El control positivo se proporciona a partir de un medio que contiene glucosa. El control negativo se proporciona a partir de un medio completamente libre de fuentes de carbono y energía;

- la gráfica 4 muestra el transcurso, a lo largo del tiempo, del pH de 15 ml de un medio de cultivo inoculado con el 1 % (v/v) de un *B. breve* en el que las fuentes de carbono y energía se proporcionan por una goma tara. Las mediciones de pH se han llevado a cabo desde el momento del inóculo hasta 27 horas desde el inóculo. El control positivo se proporciona a partir de un medio que contiene glucosa. El control negativo se proporciona a partir de un medio completamente libre de fuentes de carbono y energía;

- la tabla 1 muestra los valores de viscosidad que han originado la gráfica 1;

- la tabla 2 muestra los valores de viscosidad que han originado la gráfica 2;

- la tabla 3 muestra los valores de pH que han originado la gráfica 3;

- la tabla 4 muestra los valores de pH que han originado la gráfica 4.

El solicitante ha encontrado que, al introducir al menos un agente viscosizante oportuno seleccionado del grupo de goma tara en una composición, destinada para la administración rectal o vaginal de al menos un principio biológicamente activo, es posible obtener, tras la resuspensión o disolución de dicha composición en un volumen oportuno de un medio líquido hidrófilo fisiológicamente compatible, una viscosidad de dicho líquido que es particularmente adecuada para los propósitos descritos anteriormente y estable a lo largo del tiempo durante algunas horas.

En particular, dicha viscosidad presenta un transcurso peculiar a lo largo del tiempo, ratificando valores relativamente bajos en los momentos inmediatamente posteriores a la disolución/suspensión de una composición según la presente invención y tales como para permitir fácilmente la succión de dicho líquido en una cánula oportuna para la aplicación rectal y/o vaginal, así como para verter o mezclar el mismo con otros componentes oportunos en forma líquida o sólida.

Con el paso del tiempo, sin embargo, las características tixotrópicas de la suspensión/disolución anterior provocan la aparición de un aumento gradual de la viscosidad. Si la composición está formulada adecuadamente, el valor de viscosidad no alcanza valores excesivos, sino que permite una residencia válida, en la luz intestinal o vaginal, del principio activo existente en la misma durante un número suficiente de horas, para asegurar la colonización de las bacterias probióticas.

Preferiblemente, el agente viscosizante anterior se añade a una composición de manera que, tras la disolución/resuspensión en agua u otro medio líquido adecuado (generalmente denominado formulación), su porcentaje es $\geq 0,05$ % (p/v); ventajosamente, dicho porcentaje está entre el 0,2 y el 20 % (p/v), preferiblemente desde el 0,4 hasta el 5 % (p/v); de manera particularmente preferida, dicho porcentaje está entre el 0,7 y el 3 % (p/v).

Dicho porcentaje varía en función del agente viscosizante específico usado y las peculiaridades fisicoquímicas del mismo, sobre todo en cuanto a las características tixotrópicas del mismo cuando se disuelve/resuspende en agua u otro medio líquido adecuado.

A modo de ejemplo en absoluto limitativo, se han presentado tres composiciones en las que el agente viscosizante se selecciona según los criterios mencionados anteriormente, para suspensión/disolución en 100 ml de agua antes de la administración.

Composición 1 (ejemplo de referencia)

Principio(s) biológicamente activo(s)	200 mg
Goma guar	1,2 g

Excipientes 1,6 g

Composición 2

5 Principio(s) biológicamente activo(s) 250 mg

Goma tara 1,1 g

10 Excipientes 1,85 g

Composición 3 (ejemplo de referencia)

Principio(s) biológicamente activo(s) 150 mg

15 Alginato de calcio 0,8 g

Excipientes 1,25 g

20 Preferiblemente, dichas composiciones están formuladas de manera que, tras la disolución/resuspensión en un volumen adecuado de un medio líquido, resultan isotónicas si se comparan con el líquido vaginal o el rectal. El pH de la disolución/suspensión obtenida está generalmente entre 0,5 y 8,5, preferiblemente de 6,0 a 8,0, si dicha disolución/suspensión está destinada para la introducción en el recto, mientras que está generalmente entre 3,5 y 7,0, preferiblemente de 4,0 a 5,5 si dicha disolución/suspensión está destinada para la introducción en el espacio vaginal.

25 A modo de ejemplo, los volúmenes de resuspensión/disolución de una composición según la invención, destinados para la introducción dentro del recto son generalmente ≥ 5 ml; preferiblemente, entre 8 y 70 ml, ventajosamente de 10 a 55 ml; de manera particularmente preferida, entre 12 y 40 ml. Los volúmenes de resuspensión/disolución de una composición según la invención, destinada para la introducción dentro del espacio vaginal son generalmente ≥ 1 ml; preferiblemente, entre 1,5 y 10 ml, ventajosamente de 2 a 8 ml; de manera particularmente preferida, entre 3 y 7 ml. Ventajosamente, dicha composición para fines vaginales también puede tener finalidad de detergente; en este caso, los volúmenes de resuspensión son generalmente ≥ 10 ml, preferiblemente entre 20 y 150 ml; de manera particularmente preferida, entre 40 y 120 ml.

35 En una realización preferida de la invención, el principio biológicamente activo de una composición según la invención se selecciona del grupo que incluye microorganismos vivos fisiológicamente compatibles con el cuerpo humano.

40 Preferiblemente, dichos microorganismos se seleccionan de los grupos de microorganismos que tienen una valencia probiótica o simbiótica.

45 Más preferiblemente, dichos microorganismos con una valencia probiótica se seleccionan del grupo microbiano que incluye los géneros: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Saccharomyces*.

Por ejemplo, del género *Lactobacillus* se usan las especies: *L. pentosus*, *L. plantarum*, *L. casei* ssp. *casei*, *L. casei* ssp. *paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. delbrueckii* ssp. *lactis*, *L. fermentum*, *L. gasseri*.

50 Por ejemplo, del género *Bifidobacterium* se usan las especies: *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *B. animalis* ssp. *lactis*, *B. adolescentis*, *B. pseudocatenulatum*, *B. catenulatum*, *B. infantis*.

Por ejemplo, del género *Lactococcus* se usan las especies: *L. lactis* y *L. lactis* ssp. Por ejemplo, del género *Streptococcus* se usa la especie *S. thermophilus*.

55 En una realización preferida de la invención, la composición incluye de una a seis cepas, preferiblemente cuatro cepas; ventajosamente, al menos dos cepas probióticas bacterianas seleccionadas de las mencionadas anteriormente. En la tabla 5, a modo de ejemplo, se presenta un grupo de microorganismos que encuentran una aplicación válida en el contexto de la presente invención.

60 Todas las cepas se han depositado según el Tratado de Budapest y son accesibles al público bajo petición a la autoridad de depósito competente.

65 La composición según la presente invención encuentra una aplicación válida para la preparación de una formulación farmacéutica para su uso en el tratamiento preventivo y/o curativo del recto y la vagina; en particular, para su uso en el tratamiento de las patologías infecciosas del recto y la vagina mediante administración interna por vía rectal o

vaginal.

En otra realización preferida de la invención, dicho al menos un microorganismo probiótico se añade a una composición según la invención, que también incluye al menos una fibra prebiótica, obteniendo así una composición simbiótica.

Dicha al menos una fibra prebiótica es una molécula de un sacárido, generalmente de naturaleza de oligo o polisacárido, habitualmente soluble o al menos parcialmente soluble en agua o en una disolución acuosa donde puede usarse como fuente de carbono y/o energía de una o más especies microbianas probióticas que tienen el complemento enzimático requerido para la hidrólisis de dicha fibra y para la consiguiente liberación de las unidades constituyentes de monosacárido.

Preferiblemente, dicha fibra prebiótica se selecciona del grupo que incluye: fibras de fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), trans-galacto-oligosacáridos (TOS), xilo-oligosacáridos (XOS), quitosano-oligosacáridos (COS), α -galactósido (tal como rafinosa, estaquiosa, etc.), pectinas, gomas, gomas parcialmente hidrolizadas, inulina, zaragatona, arabinogalactanos, goma arábiga, algarroba, avena, fibras de bambú, fibras de cítricos y, generalmente, fibras que contienen una parte soluble y una parte insoluble, en una proporción variable entre ellas.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición incluye una mezcla de dos o más fibras prebióticas seleccionadas de las mencionadas anteriormente.

El solicitante ha encontrado particularmente ventajosa la introducción de al menos una fibra prebiótica en una composición que tiene las características según la presente invención, destinada para la administración rectal o vaginal de al menos un microorganismo probiótico, puesto que sobre todo el entorno del recto es particularmente escaso desde el punto de vista de las fuentes de carbono y/o energía para el metabolismo bacteriano.

Ventajosamente, dicha fibra prebiótica puede contribuir por sí misma, al menos parcialmente, a conferir características de viscosidad adecuadas, a lo largo del tiempo, a la suspensión/disolución destinada para la introducción dentro del espacio rectal o vaginal, según lo que se ha descrito anteriormente.

En una realización preferida, el agente viscosizante en forma de goma tara puede desempeñar también, además de su función tecnológica descrita anteriormente, una importante función prebiótica contribuyendo de manera significativa al correcto crecimiento y colonización del cultivo probiótico, formando así un sistema simbiótico perfecto.

De hecho, en el ejemplo experimental presentado en la gráfica 3, tabla 3, puede observarse que un microorganismo del género *Lactobacillus rhamnosus* es capaz de usar una goma, por ejemplo, goma guar, como prebiótico. Mientras que, en el ejemplo experimental presentado en la gráfica 4, tabla 4, puede observarse que un microorganismo del género *Bifidobacterium breve* es capaz de usar una goma, por ejemplo, la goma tara, como prebiótico.

Como ejemplo no limitativo, se presentan dos composiciones según las realizaciones particularmente preferidas de la presente invención destinadas para la introducción rectal, considerando 20 ml como volumen de disolución/resuspensión de la propia composición.

Composición 1 (ejemplo de referencia)

<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	25x10 ⁹ UFC
Inulina	0,80 g
Goma guar	0,15 g
Alginato de calcio	0,10 g
Cloruro de sodio	0,10 g
Citrato de magnesio	0,08 g

Composición 2

<i>Bifidobacterium animals ssp. lactis</i>	20x10 ⁹ UFC
Fructo-oligosacáridos (FOS)	0,40 g
Inulina	0,40 g

	Goma tara	0,18 g
	Cloruro de sodio	0,15 g
5	Carbonato de calcio	0,02 g
	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0,11 g

10 A modo de ejemplo adicional, se presentan tres composiciones según las realizaciones particularmente preferidas de la presente invención, destinadas para la introducción vaginal, considerando 4 ml como volumen de disolución/resuspensión de la composición 3 y 80 ml como volumen de disolución/resuspensión de las composiciones 4 y 5.

15 Composición 3

	<i>Lactobacillus fermentum</i>	20x10 ⁹ UFC
	Arabinogalactano	0,40 g
20	Galacto-oligosacáridos (GOS)	0,40 g
	Goma tara	0,05 g
	Cloruro de sodio	0,025 g
25	Ácido cítrico	0,005 g
	Celulosa microcristalina	0,03 g

30 Composición 4 (ejemplo de referencia)

	<i>Lactobacillus paracasei</i>	25x10 ⁹ UFC
	Glucomano	0,90 g
35	Cloruro de sodio	0,45 g
	Ácido cítrico	0,04 g
40	Hidroxipropilcelulosa (HPC)	0,48 g

Composición 5

45	<i>Bifidobacterium breve</i>	20x10 ⁹ UFC
	Fructo-oligosacáridos (FOS)	0,40 g
	Inulina	0,40 g
50	Goma tara	1,0 g
	Cloruro de sodio	0,45 g
55	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	0,40 g

60 Preferiblemente, la característica isotónica de dichas composiciones, tras la disolución/resuspensión en el volumen de líquido usado, se garantiza con al menos un excipiente, generalmente una sal, seleccionado del grupo que incluye los iones: cloruro, yoduro, carbonato en sus formas mono y dibásicas, fosfato en sus formas mono, di y tribásicas, sulfato en sus formas mono y dibásicas, nitrato, citrato, oxalato, gluconato, tartrato, lactato, acetato o mezclas de los mismos.

65 La parte catiónica de las sales mencionadas anteriormente generalmente se selecciona del grupo de iones que incluyen: sodio, calcio, magnesio, potasio, amonio, manganeso, cobre, zinc, cobalto, iones de hierro o una mezcla oportuna de los mismos.

A modo de ejemplo adicional, en las composiciones según la presente invención, pueden añadirse adicionalmente

uno o más componentes seleccionados del grupo que incluye: almidones, almidones modificados, celulosas, hemicelulosas, celulosas modificadas, tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC), metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa y otros polímeros adecuados, o mezclas oportunas de los mismos.

5

REIVINDICACIONES

1. Composición en forma sólida que incluye:
 - 5 - al menos un principio biológicamente activo seleccionado del grupo que incluye microorganismos; y
 - al menos un agente viscosizante seleccionado del grupo de goma tara para su uso en la prevención y/o el tratamiento curativo de las patologías infecciosas del recto y la vagina mediante administración interna por vía rectal o vaginal.
- 10 2. Composición en forma sólida para su uso según la reivindicación 1, en la que el microorganismo se selecciona del grupo que incluye microorganismos que tienen una valencia probiótica o simbiótica.
- 15 3. Composición en forma sólida para su uso según la reivindicación 2, en la que dicho microorganismo se selecciona del grupo que incluye las especies: *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei ssp. casei*, *Lactobacillus casei ssp. paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*; *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactococcus lactis* y *Lactococcus lactis ssp. Lactis*; *S. thermophilus*.
- 20 4. Composición en forma sólida para su uso según la reivindicación 3, en la que la composición incluye de una a seis cepas, preferiblemente cuatro cepas.
- 25 5. Composición en forma sólida para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición incluye adicionalmente al menos una fibra prebiótica seleccionada del grupo que consiste en fibras de fructo-oligosacáridos (FOS); galacto-oligosacáridos (GOS); trans-galacto-oligosacáridos (TOS); xilo-oligosacáridos (XOS); quitosano-oligosacáridos (COS); α -galactósido seleccionado de rafinosa, estaquiosa; pectinas; gomas; gomas parcialmente hidrolizadas; inulina; zaragatona; arabinogalactanos; goma arábica, algarroba, avena, bambú y cítricos.
- 30 6. Formulación que incluye una composición en forma sólida para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 y un medio líquido hidrófilo.
- 35 7. Formulación que incluye la composición en forma sólida para su uso según la reivindicación 6, en la que el agente viscosizante está presente en un porcentaje mayor o igual que el 0,05 % (p/v), basado en el volumen final de la formulación; preferiblemente entre el 0,2 % y el 20 % (p/v).

TABLA 1

25 °C	
tiempo, min	viscosidad (mPa•s)
2	1
4	50
5	90
7	240
10	620
15	1075
20	1220
25	1220
30	1225
35	1230

TABLA 2

38 °C	
tiempo, min	viscosidad (mPa•s)
2	70
4	200
5	340
7	550
10	770
15	1010
20	1150
25	1240
30	1255
35	1270

TABLA 3

	tiempo								
	0	1	2	3	5	6	7	8	24
MRS + glucosa (control positivo)	6.73	6.66	6.50	6.33	5.00	4.45	4.23	4.06	3.67
MRS + goma guar	6.73	6.66	6.65	6.64	6.53	6.44	6.27	6.23	6.08
MRS de base (control negativo)	6.73	6.73	6.69	6.69	6.68	6.68	6.68	6.68	6.59

TABLA 4

	tiempo												
	0	2	3	4	5	6	7	8	9	23	24	26	27
MRS + glucosa (control positivo)	6.73	5.62	5.26	5.04	4.89	4.79	4.70	4.64	4.60	4.38	4.36	4.31	4.29
MRS + goma tara	6.73	6.51	6.43	6.38	6.35	6.34	6.33	6.31	6.29	5.84	5.79	5.75	5.74
MRS de base (control negativo)	6.73	6.71	6.69	6.68	6.68	6.68	6.68	6.68	6.68	6.61	6.59	6.57	6.56

TABLA 5

N.º	Nombre	Número de depósito	Fecha de depósito	Solicitante
1	<i>Streptococcus thermophilus</i>	LMG P-18383	5.05.1998	ANIDRAL S.R.L.
2	<i>Streptococcus thermophilus</i>	LMG P-18384	5.05.1998	ANIDRAL S.R.L.
3	<i>Lactobacillus pentosus</i>	LMG P-21019	16.10.2001	MOFIN S.R.L.
4	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LMG P-21020	16.10.2001	MOFIN S.R.L.
5	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LMG P-21021	16.10.2001	MOFIN S.R.L.
6	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LMG P-21022	16.10.2001	MOFIN S.R.L.
7	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LMG P-21023	16.10.2001	MOFIN S.R.L.
8	<i>Lactobacillus casei ssp. paracasei</i>	LMG P-21380	31.01.2002	ANIDRAL S.R.L.
9	<i>Lactobacillus belonging to the acidophilus group</i>	LMG P-21381	31.01.2002	ANIDRAL S.R.L.
10	<i>Bifidobacterium longum</i>	LMG P-21382	31.01.2002	ANIDRAL S.R.L.
11	<i>Bifidobacterium breve</i>	LMG P-21383	31.01.2002	ANIDRAL S.R.L.
12	<i>Bifidobacterium lactis</i>	LMG P-21384	31.01.2002	ANIDRAL S.R.L.
13	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LMG P-21385	31.01.2002	MOFIN S.R.L.
14	<i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i>	LMG P-21387	15.03.2002	MOFIN S.R.L.
15	<i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i>	LMG P-21388	31.01.2002	MOFIN S.R.L.
16	<i>Lactobacillus plantarum</i>	LMG P-21389	15.03.2002	MOFIN S.R.L.
17	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 16506	18.06.2004	ANIDRAL S.R.L.
18	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 16507	18.06.2004	ANIDRAL S.R.L.
19	<i>Bifidobacterium longum</i>	DSM 16603	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
20	<i>Bifidobacterium breve</i>	DSM 16604	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
21	<i>Lactobacillus casei ssp. rhamnosus</i>	DSM 16605	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
22	<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	DSM 16606	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.

CONT.

TABLA 5 - CONT.

23	<i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	DSM 16607	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
24	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 16590	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
25	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 16591	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
26	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 16592	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
27	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 16593	20.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
28	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	DSM 16594	21.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
29	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	DSM 16595	21.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
30	<i>Bifidobacterium breve</i>	DSM 16596	21.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
31	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	DSM 16597	21.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
32	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	DSM 16598	21.07.2004	ANIDRAL S.R.L.
33	<i>Staphylococcus xylosum</i>	DSM 17102	01.02.2005	ANIDRAL S.R.L.
34	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	DSM 17103	01.02.2005	ANIDRAL S.R.L.
35	<i>Lactobacillus plantarum</i>	DSM 17104	01.02.2005	ANIDRAL S.R.L.
36	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 17843	21.12.2005	ANIDRAL S.R.L.
37	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 17844	21.12.2005	ANIDRAL S.R.L.
38	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 17845	21.12.2005	ANIDRAL S.R.L.
39	<i>Lactobacillus fermentum</i>	DSM 18295	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.
40	<i>Lactobacillus fermentum</i>	DSM 18296	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.
41	<i>Lactobacillus fermentum</i>	DSM 18297	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.
42	<i>Lactobacillus fermentum</i>	DSM 18298	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.
43	<i>Lactobacillus gasseri</i>	DSM 18299	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.
44	<i>Lactobacillus gasseri</i>	DSM 18300	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.
45	<i>Lactobacillus gasseri</i>	DSM 18301	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.
46	<i>Lactobacillus gasseri</i>	DSM 18302	24.05.2006	ANIDRAL S.R.L.

CONT.

TABLA 5 ~~90~~CONT.

47	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	DSM 18350	15.06.2006	ANIDRAL S.R.L.
48	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	DSM 18351	15.06.2006	ANIDRAL S.R.L.
49	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	DSM 18352	15.06.2006	ANIDRAL S.R.L.
50	<i>Bifidobacterium catenulatum</i>	DSM 18353	15.06.2006	ANIDRAL S.R.L.
51	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18613	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
52	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18614	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
53	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18615	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
54	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18616	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
55	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18617	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
56	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18618	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
57	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18619	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
58	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18620	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
59	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18621	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
60	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18622	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
61	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18623	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
62	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18624	13.09.2006	MOFIN S.R.L.
63	<i>Streptococcus thermophilus</i>	DSM 18625	13.09.2006	MOFIN S.R.L.

DIAGRAMA 1

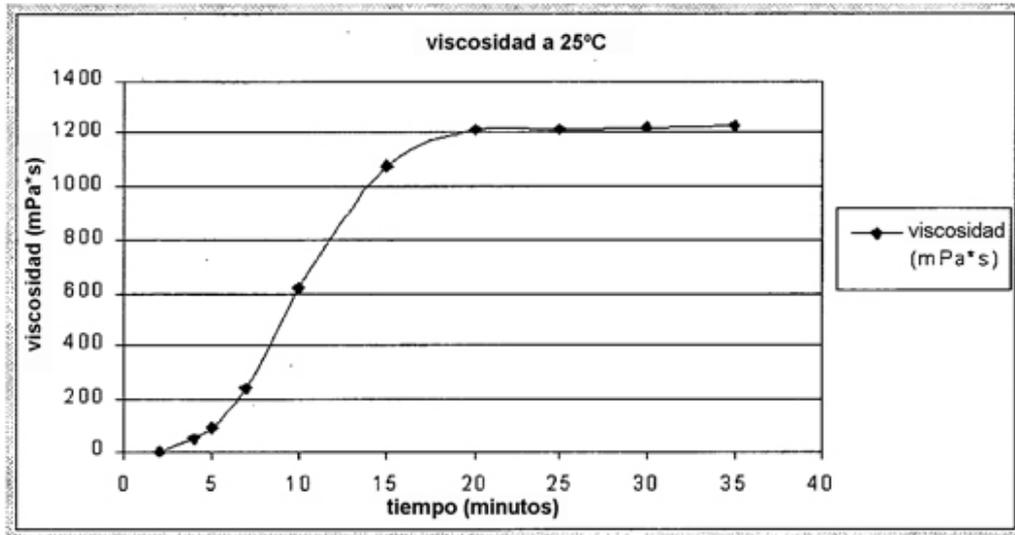


DIAGRAMA 2

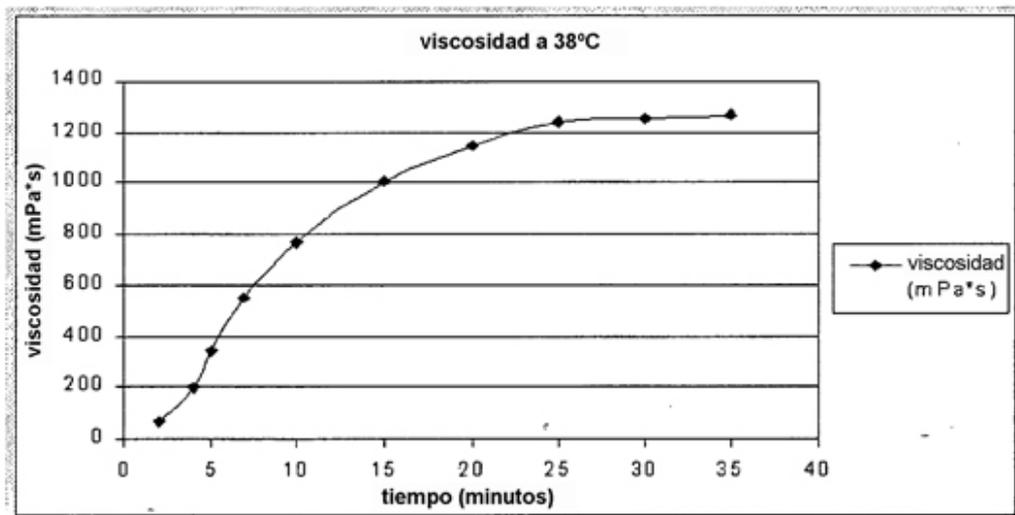


DIAGRAMA 3

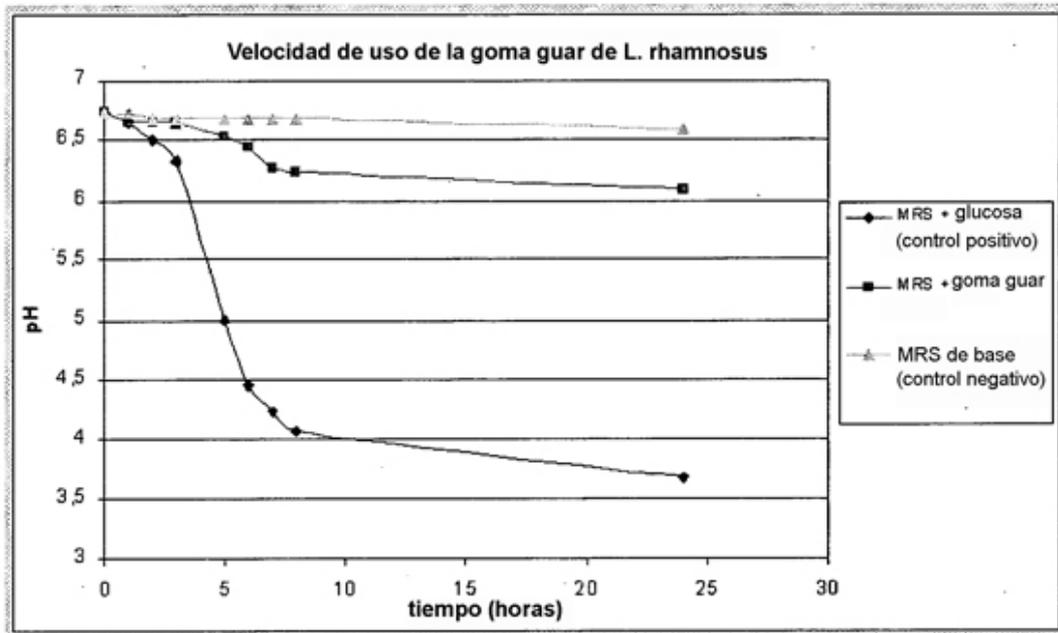


DIAGRAMA 4

