

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 287**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/045</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/64</b>	(2015.01)
<b>A61K 9/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 35/63</b>	(2015.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2013 PCT/IB2013/060094**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076639**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2013 E 13801826 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2919857**

54 Título: **Composición para uso rectal que contiene miel y glicerina**

30 Prioridad:

**13.11.2012 IT RM20120555**

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

**20.12.2017**

73 Titular/es:

**ABOCA S.P.A. SOCIETA' AGRICOLA (100.0%)  
Frazione Aboca 20  
52037 Sansepolcro (AR), IT**

72 Inventor/es:

**MERCATI, VALENTINO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 647 287 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 uso rectal que contiene miel y glicerina

- 5 La presente invención se refiere a composiciones para uso rectal que comprenden: miel en un porcentaje en peso > 50 % p/p y glicerina en un porcentaje en peso de entre el 10 y el 25 % p/p para el tratamiento del estreñimiento en un sujeto que lo necesita. La presente invención también se refiere a un kit de partes que comprende dicha composición.
- 10 Estado de la técnica anterior
- El problema del estreñimiento afecta, de forma esporádica o crónica, a gran parte de la población infantil y adulta, y puede deberse a una motilidad intestinal insuficiente o ser consecuencia de diversas patologías.
- 15 El estreñimiento está causado por un movimiento demasiado lento del material digerido a través del colon, lo que conduce a una absorción excesiva de agua por el intestino.
- Este evento comúnmente se manifiesta en la lactancia, la infancia y la edad adulta.
- 20 El fenómeno también es común durante el embarazo y en el período postoperatorio.
- Aunque existen muchos productos laxantes, a menudo es preferible intervenir de la manera más suave posible, evitando el uso de fármacos orales que tengan un efecto demasiado agresivo, o que puedan interactuar con otros fármacos que el individuo que padece estreñimiento pueda estar usando.
- 25 Lo adecuado es poder usar sustancias que no sean farmacológicamente activas, es decir, que no puedan modificar los procesos metabólicos, fisiológicos y biológicos de un organismo vivo de acuerdo con una interacción molecular directa. De hecho, se usan preferentemente sustancias que tienen una acción "mecánica", tal como la glicerina y similares, que no activan directamente las vías receptoras o inmunitarias ni los procesos metabólicos.
- 30 En los bebés, los niños, las mujeres embarazadas y en las etapas pre- y postoperatorias de los pacientes, se prefiere el uso de estimulantes mecánicos administrados por vía rectal, es decir, mediante "enema", que es el término comúnmente usado cuando el volumen de material introducido en el recto es, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, 200 ml y superior, también conocido como "enema pediátrico" (de tipo Fleet) cuando el volumen es de unos cuantos ml y se prepara comúnmente también para un uso pediátrico o neonatal.
- 35 En este caso, la sustancia se introduce por vía rectal, donde ejerce directamente su acción mecánica de estimulación de la evacuación.
- 40 En la práctica más extendida, se usan enemas o enemas pediátricos (de tipo Fleet) en los que el principio activo que ejerce el efecto mecánico sobre el intestino es la glicerina o similar.
- Sin embargo, solo la glicerina (o las composiciones principalmente a base de glicerina) aunque puede inducir eficazmente el movimiento peristáltico del intestino, fomentando así la evacuación, produce efectos no deseados tales como calambres abdominales y mayor irritación y/o deshidratación de la mucosa que, en los sujetos con estreñimiento, ya se encuentra en sí irritada y deshidratada. En otros términos, la glicerina no tiene un efecto beneficioso ni/o protector sobre la mucosa intestinal, con la consecuencia de que el uso de glicerina como agente principal que tiene una acción de evacuación suele ir acompañado de una baja tolerabilidad por parte del sujeto que padece estreñimiento.
- 50 En la bibliografía, se sabe que la miel puede usarse por vía oral como laxante, y que la medicina tradicional también proporciona el uso de la misma en la preparación de enemas, pero solo en diluciones muy altas. Además, se han reconocido otras actividades beneficiosas de la miel, como, por ejemplo, la actividad protectora ejercida sobre la mucosa y la piel, la actividad antimicrobiana, la actividad cicatrizante, la actividad antitusígena para la protección de la mucosa faríngea y la actividad antiespástica en el síndrome del intestino irritable. Georg Friedrich Most describe en "Honig. Mel", Enzyklopädie der Volksmedizin, 1 de enero de 1843, páginas 1-2, un supositorio que contiene miel al 100 % para el tratamiento del estreñimiento. En "Milk & Honey Enema", 26 diciembre de 2009, páginas 1-2, se describe un enema que contiene aproximadamente 230 g (8 oz) de leche, aproximadamente 230 g (8 oz) de miel y aproximadamente 1,4 l (1,5 cuartos de galón) de agua para el tratamiento del estreñimiento. El documento CN-A-101 057 638 desvela un supositorio hecho completamente de miel para el tratamiento del estreñimiento. En <http://www.walaarzneimittel.de/english/medicines/packageinsert/an-EndVerb-vs3-en-palde-carum-carvi-ksup-2011-11.pdf>, se describen supositorios que contienen miel y glicerol como excipientes. Sin embargo, no se demostró el uso de la miel sin efectos no deseados. De hecho, por ejemplo, tras el uso oral de la miel, en el que la sustancia se encuentra con las defensas naturales como la saliva y los jugos gástricos antes de entrar en contacto con la mucosa intestinal, se informaron casos de botulismo infantil, ya descritos en los años 70 en EE. UU., siendo el primer caso
- 65

registrado oficialmente en Italia en los años 80 del siglo pasado. Por consiguiente, en la actualidad, los pediatras no recomiendan la administración oral de miel a bebés y niños menores de 1 año.

5 Además, la administración rectal de miel hasta el extremo de la estimulación de la defecación no se demostró sin problemas.

10 En particular, como se ha indicado anteriormente, la miel administrada por vía rectal siempre se usa en una forma altamente diluida, es decir, en una formulación caracterizada por una baja viscosidad que causa menor tolerabilidad de la miel al nivel de la mucosa intestinal, en particular, las rectales. De hecho, se sabe que una composición escasamente viscosa tiene una cinética de interacción más rápida con la mucosa con la que entra en contacto, con una mayor agresividad de la composición sobre la mucosa con la que entra en contacto.

15 A lo anterior, se ha de añadir que la dilución de miel para uso rectal también implica una disminución de su concentración en la composición y, por lo tanto, una disminución de su efectividad tanto en la estimulación del reflejo de defecación como en la protección de las mucosas.

El objeto de la presente invención es resolver los problemas presentes en el estado de la técnica en relación con el uso de composiciones para uso rectal para el tratamiento del estreñimiento.

20 Sumario de la invención

En la presente invención, se describe una composición para uso rectal que comprende:

- 25 - miel en un porcentaje en peso > 50 % p/p;
- glicerina en un porcentaje en peso de entre el 10% y el 25 % p/p para el tratamiento del estreñimiento en un sujeto que lo necesita.

30 En la presente invención, se describe una combinación de miel y glicerina a las concentraciones indicadas anteriormente que proporciona una solución a los problemas presentes en el estado de la técnica conocida, relacionada con el uso de sustancias que tienen una acción de evacuación y/o soluciones que las comprenden para la administración rectal.

35 En particular, las composiciones rectales que tienen una acción de evacuación que comprenden miel en forma altamente diluida como sustancia activa, como se ha destacado en el apartado anterior "Estado de la técnica anterior", se caracterizan por una baja viscosidad acompañada de una eficacia reducida de la miel como agente evacuador y, concomitantemente, como un agente que protege la mucosa intestinal, en particular, la rectal.

40 Se sabe a partir de la bibliografía que, tanto la naturaleza química de la sustancia activa sobre la que se basa la composición, como la cinética de interacción de la misma sustancia con la mucosa, se encuentran entre los aspectos de una composición que concurren con la irritación de la mucosa. En particular, como ya se ha destacado anteriormente, la cinética de interacción está muy influenciada por la viscosidad de la composición, ya que una baja viscosidad de la misma se traduce en una cinética de interacción más rápida con las mucosas y, por consiguiente, en un mayor efecto irritante de la composición en la mucosa con la que entra en contacto.

45 El autor de la presente invención ha encontrado que la adición de cantidades de glicerina, como diluyente, en un porcentaje en peso de entre el 10 y el 25 % p/p a una composición que comprende miel en un porcentaje en peso de > 50 % p/p aumenta significativamente la viscosidad de la composición.

50 Dicho aumento de la viscosidad tiene consecuencias significativas en relación con los efectos beneficiosos y protectores de las composiciones rectales que comprenden miel y glicerina para el tratamiento del estreñimiento como se describe en el presente documento. De hecho, una mayor viscosidad provoca, como ya se ha mencionado, una interacción más suave y una mayor mucoadhesión de dichas composiciones con la mucosa rectal, en comparación con las mismas composiciones que comprenden miel pero sin glicerina. En particular, los aumentos de viscosidad y de mucoadhesión de las composiciones objeto de la presente invención provocan ventajosamente una mayor acción lubricante de la composición, una ventaja que resulta relevante para la acción beneficiosa de la evacuación, aunque no irritante de las composiciones descritas en el presente documento.

60 Por lo tanto, el efecto de barrera, es decir, el efecto de protección que las composiciones descritas en el presente documento ejercen sobre la mucosa intestinal y, en particular, sobre la mucosa rectal, está estrechamente relacionado con el aspecto indicado anteriormente.

65 En la presente descripción, se desvela una composición que comprende: miel en un porcentaje en peso de > 50 % p/p y glicerina en un porcentaje en peso de entre el 10 y el 25 % p/p para el tratamiento del estreñimiento, que es particularmente ventajoso en la el tratamiento del estreñimiento, ya que el efecto de evacuación de tipo mecánico (por lo tanto, un efecto que no es farmacológico, inmunológico, metabólico) se acompaña de una acción protectora e hidratante en la mucosa intestinal.

Además, se ha de considerar la mucosa intestinal a la que se llega por vía anal, sin defensas contra alérgenos y bacterias, la posible presencia de pólenes y/o bacterias potencialmente alérgicos, en la composición que tiene una acción de evacuación o incluso en las sustancias contenidas en la misma, como, por ejemplo, la miel, que podría ser irritante en la mucosa intestinal.

Este problema adicional puede superarse mediante el uso de composiciones o de miel de acuerdo con lo descrito en el presente documento, en las que se han eliminado agentes alérgicos tales como los pólenes (por ejemplo, mediante métodos de filtración de la miel) y/o se ha reducido la carga bacteriana parcial o totalmente, por ejemplo, esterilizando la composición o la propia miel (por ejemplo, mediante irradiación de rayos gamma).

Por lo tanto, a la luz de lo anterior, el efecto beneficioso y protector de las composiciones descritas en el presente documento sobre la mucosa rectal puede mejorarse aún más mediante la eliminación de los alérgenos y/o la reducción de la carga bacteriana, sometiendo la composición y/o los componentes comprendidos en la misma, la miel incluida, a microfiltración y/o ultrafiltración y/o procesos de esterilización. Los objetos de la presente invención son:

- una composición para uso rectal que comprende: miel en un porcentaje en peso > 50 % p/p y glicerina en un porcentaje en peso de entre el 10 y el 25 % p/p para el tratamiento del estreñimiento en un sujeto que lo necesita;

- un envase que comprende al menos dos composiciones rectales según lo indicado anteriormente;
- un proceso de preparación de una composición como se describe en el presente documento, pobre en pólenes y/o con la reducción parcial o total de la carga bacteriana, que comprende la etapa de:

  - a. someter dicha composición y/o dicha miel a una o más etapas de microfiltración y/o ultrafiltración;

- un kit que comprende uno o más recipientes que comprenden la composición como se describe en el presente documento y uno o más componentes adicionales seleccionados entre los medios para distribuir dicha composición, dispositivos desechables o reutilizables para la administración rectal de dicha composición.

#### Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición para uso rectal que comprende miel en un porcentaje en peso > 50 % p/p y glicerina en un porcentaje en peso de entre el 10% y el 25 % p/p para el tratamiento del estreñimiento en un sujeto que lo necesita.

El término "estreñimiento" se emplea en el presente documento en su significado médico común, es decir, para denotar esencialmente un aumento del tiempo de permanencia de las heces en la parte final del intestino. En este estado, se produce una acumulación de material fecal seco y duro, debido a una reabsorción excesiva de líquidos, con heces que, por lo tanto, tienen un volumen escaso y que se emiten con poca frecuencia (incluso menos de 3 evacuaciones/semana) y con dificultad y/o dolor. En algunos casos, el estreñimiento también puede manifestarse con una sensación de evacuación incompleta, a pesar de una frecuencia normal, o con la necesidad de un esfuerzo particular por parte del sujeto.

Como se ha destacado previamente, la innovación en la base de la composición objeto de la presente invención es la combinación entre miel y glicerina en los porcentajes indicados anteriormente, que permite estimular por vía rectal la evacuación sin irritar la mucosa intestinal gracias al efecto de barrera que ejerce dicha combinación en la mucosa con la que está en contacto.

La miel está presente en un porcentaje en peso > 50 % p/p, pero se preferirán las composiciones en las que el porcentaje en peso es incluso >60 %, de hasta el 95 % en peso.

Por lo tanto, de acuerdo con algunas realizaciones, la composición de la invención podría comprender el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 % o 95 % como ingrediente para la estimulación de la evacuación y, por lo tanto, en el tratamiento del estreñimiento. De acuerdo con la invención, la glicerina está presente en las composiciones descritas en el presente documento en un porcentaje en peso de entre el 10 y el 25 % p/p. En particular, la glicerina podría tener un porcentaje en peso del 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 % p/p.

La glicerina usada para los fines de la presente invención puede ser sintética, así como también glicerina natural.

De acuerdo con una realización adicional, el porcentaje en peso de glicerina en la composición puede estar entre el 14 y el 20 % p/p.

En particular, se observó que cuando se añade un 18 % p/p de glicerina como diluyente a una composición que comprende el 75 % p/p de miel y el 9 % p/p de agua, se detecta un aumento de la viscosidad de la composición de

partida, de un valor de aproximadamente 73 mPa\*s (cP) a un valor de aproximadamente 570 mPa\*s (cP), es decir, de aproximadamente 7,8 veces.

5 La miel, que puede usarse en combinación con glicerina de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, podría ser miel de néctar o miel de mielada, o una mezcla de ambas.

En una realización, la composición descrita en el presente documento comprende miel de néctar en un porcentaje en peso de entre el 60 y el 85 % p/p.

10 En una realización adicional de la invención, la composición comprende miel de mielada en un porcentaje en peso en dicha composición de entre el 5 y el 70 % p/p. De acuerdo con una realización adicional de las composiciones descritas en el presente documento, también podría proporcionarse la presencia concomitante de miel de néctar y miel de mielada, respectivamente, en los porcentajes en peso indicados anteriormente. Cuando está presente una  
15 mezcla de miel de néctar y miel de mielada, el porcentaje de miel de la composición se calculará sumando ambos componentes.

La composición de acuerdo con la presente descripción podría comprender además uno o más ingredientes tales como excipientes, extractos vegetales (por ejemplo, liofilizados, secos, etc.), aceites vegetales, agentes diluyentes, agentes solidificantes, agentes humectantes, agentes conservantes, agentes mucilaginosos, agentes de  
20 polisacáridos.

En una realización de la presente invención, dichos uno o más ingredientes se seleccionan de aceite esencial de lavanda, extractos de aloe, extractos de mucilago de malva, extractos de caléndula, extractos de manzanilla, extractos de malva, extractos de altea, propóleos, zumo de limón, agua desmineralizada e hidromiel.  
25

El técnico en el campo, en la selección de los extractos de las plantas officinales indicadas anteriormente o de otras plantas officinales, podría referirse al conocimiento del estado de la técnica de las propiedades officinales de las plantas y podrá identificarse sin esfuerzo de cualquier tipo que se extrae para su uso de acuerdo con la presente invención.  
30

La cantidad en peso de cada uno de los ingredientes adicionales comprendidos en la composición de acuerdo con la presente invención, tales como los indicados anteriormente a modo de ejemplo no limitante, podría variar, pero se administrará para permitir la observación de las concentraciones de miel y glicerina en los porcentajes de peso definidos anteriormente.  
35

De acuerdo con algunas realizaciones, cuando se usan extractos, el extracto de aloe (hojas) podría representar del 0,05 al 1 % en peso, por ejemplo, del 0,1 al 0,5 % en peso, el extracto de malva podría ser un extracto foliar, y podría representar del 0,05 al 5 % en peso, por ejemplo, del 0,1 al 2 % en peso, el extracto de caléndula, así como el extracto de manzanilla (flores), podrían representar cada uno del 0,05 al 5 % en peso, por ejemplo, del 0,1 al 2 %  
40 en peso, el extracto de altea y el propóleo se podrían usar, respectivamente, a un porcentaje de entre aproximadamente el 0,05 y el 3 %, siempre meramente a modo de ejemplo. En una realización, el aceite de origen vegetal podría ser aceite esencial de lavanda, y podría representar del 0,05 al 2 % en peso, por ejemplo, del 0,1 al 1 % en peso.

45 En una realización adicional, el zumo de limón podría representar del 0,1 al 2 % en peso.

Dichos porcentajes en peso son meramente indicativos. Simplemente a modo de ejemplo no limitante, las composiciones para uso rectal para el tratamiento del estreñimiento de acuerdo con la presente invención pueden ser:  
50

composición 1 (también denominada "composición AF"): 65,7 % p/p de miel de néctar; 7,3 % p/p de miel de mielada; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucilago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 18 % p/p de glicerina vegetal; 0,5 % p/p de zumo de limón; 8,1 % p/p de agua desmineralizada;

55 composición 2 (también denominada "composición AE"): 73 % p/p de miel de néctar; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucilago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 15 % p/p de glicerina vegetal; 3 % p/p de extractos naturales; 0,5 % p/p de zumo de limón; 8,1 % p/p de agua desmineralizada;

60 composición 3 (también denominada "composición AD"): 70 % p/p de miel de mielada fundida; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucilago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 18 % p/p de glicerina vegetal; 11,6 % p/p de agua desmineralizada;

65 composición 4 (también denominada "composición AC"): 70 % p/p de miel de mielada; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucilago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 18 % p/p de glicerina vegetal; 5 % p/p de hidromiel; 0,5 % p/p de zumo de limón; 6,1 % p/p de agua desmineralizada.

- 5 Ventajosamente, las composiciones según lo descrito anteriormente ejercen, en asociación con el efecto de evacuación en la base del tratamiento del estreñimiento, también al menos un efecto seleccionado del efecto de barrera protectora, efecto hidratante indirecto y efecto lubricante y emoliente sobre la mucosa rectal. La adición de uno o más de los ingredientes descritos anteriormente podría reforzar más uno o más de los efectos de barrera (protectores), hidratantes, lubricantes y emolientes.
- Además, los ingredientes adicionales indicados anteriormente podrían proporcionar además efectos antiirritantes y antiinflamatorios indirectos.
- 10 Cualquier tipo de miel usada en las composiciones objeto de la presente invención podría, además, ser pobre en pólenes y/o someterse a una reducción parcial o total de la carga bacteriana.
- 15 Para los fines de la presente invención, dicha composición y/o dicha miel, así como cualquier ingrediente presente en la propia composición, podrían modificarse por filtración o por cualquier otro medio conocido por el técnico en el campo eliminando el polen y/o reduciendo la carga bacteriana de la misma. Además, el producto así tratado podría filtrarse con un punto de corte eliminando también bacterias y sus esporas, o esterilizarse para llevar a cabo una reducción total de la carga bacteriana, permitiendo el uso de la miel modificada obtenida también en niños menores de 1 año.
- 20 La filtración, por ejemplo, de la miel, podría llevarse a cabo eficazmente mediante técnicas conocidas por un experto en la materia, como, simplemente a modo de ejemplo, de acuerdo con las enseñanzas presentadas en Subramanian *et al.*, "International journal of food properties" 10: 127-143, 2007, en la Figura 1 y en las páginas 128, 138, 139.
- 25 En comparación con el protocolo descrito por Subramanian *et al.*, hasta los fines de la presente invención, la miel tampoco podía diluirse ni diluirse menos en comparación con el factor 1:1 descrito en el documento citado, antes de llevar a cabo la filtración. El técnico en el campo podría identificar fácilmente membranas de filtración adecuadas adaptadas para la eliminación del polen y la reducción parcial de la carga bacteriana, o membranas de ultrafiltración adecuadas que también permitan una reducción total de la carga bacteriana como se informa en la bibliografía (D'Ascenzi *et al.*, (2003) "Rischio da botulismo infantile conseguente a consumo di miele". Annali della Facolta di Medicina veterinaria, LVI/20. pág. 63-74) (Lagrange V1991 Ultrafiltration of Honey American Bee Journal, 131, 453).
- 30 El proceso podría llevarse a cabo mediante técnicas de microfiltración o ultrafiltración convencionales, seguidas opcionalmente de un proceso posterior de esterilización de las composiciones descritas en el presente documento y/o de solo la miel, y más en general de cualquier ingrediente comprendido en dichas composiciones. Cuando se lleva a cabo una ultrafiltración, se obtiene un producto sin pólenes y con una reducción total de la carga bacteriana, que también se puede usar con niños <1 año. En cambio, si se lleva a cabo una microfiltración para eliminar el polen, se obtiene un producto con una reducción de la carga bacteriana de al menos 4 unidades logarítmicas (Savas 2003, "The effects of different technologies on Alicyclobacillus acidoterrestris during apple juice production", European Food Research and Technology 217,3, 249-252; y Mukhopadhyay 2011, "Removal of Bacillus anthracis Sterne spore from commercial unpasteurized liquid egg white", Journal of Food Processing and Preservation, Volumen 35, 4, 550-562) que se puede usar en niños > 1 año y en adultos. Dicho producto microfiltrado podría esterilizarse más (como tal o en composiciones que lo contengan) para obtenerse una reducción total de la carga bacteriana, con la adecuación apropiada para el uso del producto en niños <1 año.
- 35 En una realización específica, la miel podría modificarse mediante un proceso de filtración que contempla una primera etapa de calentamiento de la miel, una dilución opcional de la misma y una etapa posterior en un sistema de filtración con membranas que tienen un punto de corte de 0,45 µm, 0,2 µm, 0,1 µm.
- 40 Las membranas podrían ser membranas en espiral, membranas cerámicas y otras membranas conocidas por el técnico en el campo.
- Dicho proceso podría llevarse a cabo directamente sobre miel o sobre composiciones que comprendan miel y uno o más de los ingredientes adicionales indicados en la presente descripción.
- 45 Cualquier otro proceso que permita empobrecer a la composición y/o a uno o más de los ingredientes comprendidos en la misma, miel incluida, de pólenes y/o reducir la carga bacteriana es adecuado para la preparación de la composición de acuerdo con la invención.
- 50 La esterilización podría, por ejemplo, llevarse a cabo mediante tratamiento con rayos gamma o mediante tratamiento térmico (esterilización térmica) o mediante cualquier otra técnica de esterilización adecuada conocida por los expertos en la materia.
- 55 Simplemente a modo de ejemplo no limitante, las composiciones descritas en el presente documento podrían prepararse usando miel microfiltrada para eliminar el polen y reducir la carga bacteriana de al menos algunas unidades logarítmicas (por ejemplo, al menos 4, 5, 6, etc., unidades logarítmicas) y mezclar dicha miel con cualquier
- 60
- 65

otra sustancia, o mediante microfiltración de la composición entera, y la composición así obtenida podría someterse además a procesos de esterilización.

5 Una reducción en unidades logarítmicas es un término matemático para definir logarítmicamente la reducción del número de bacterias vivas. Indica el número relativo de bacterias vivas eliminadas de una muestra después de un tratamiento.

10 Una reducción de la carga bacteriana igual a una unidad logarítmica significa que el número de bacterias en la muestra de interés es 10 veces menor después del tratamiento, una reducción de 2 unidades indica una reducción igual a 100 veces, de 3 a 1.000 veces, etc. Como alternativa, la composición podría prepararse mediante la ultrafiltración de la miel para eliminar el polen y reducir totalmente la carga bacteriana, y mezclar dicha miel con otras posibles sustancias, opcionalmente esterilizadas, o mediante la ultrafiltración la composición entera.

15 La composición así obtenida podría someterse opcionalmente además a procesos de esterilización.

La presente invención también se refiere a un proceso de preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende la etapa de:

20 a. someter dicha composición y/o uno o más de los ingredientes comprendidos en la misma, miel incluida, a una o más etapas de microfiltración y/o ultrafiltración; Dicha microfiltración podría llevarse a cabo en membranas que tengan un punto de corte de aproximadamente 0,45  $\mu\text{m}$ , 0,2  $\mu\text{m}$ , 0,1  $\mu\text{m}$ .

25 Antes de la etapa a. dicha miel se puede diluir adecuadamente con agua o solución fisiológica, o con otros ingredientes adecuados, y/o calentarse a una temperatura de entre aproximadamente 30 y 70  $^{\circ}\text{C}$ .

Dicha ultrafiltración podría llevarse a cabo en membranas que tuvieran un punto de corte de aproximadamente 10.000, 20.000, 50.000, 80.000 o 100.000 Da.

30 Además, el proceso descrito anteriormente también podría comprender una etapa de:

b. someter la composición y/o uno o más de los ingredientes comprendidos en la misma, miel incluida, a un procedimiento de esterilización.

35 La esterilización podría, por ejemplo, llevarse a cabo mediante tratamiento con rayos gamma o mediante tratamiento térmico (esterilización térmica) o mediante cualquier otra técnica de esterilización adecuada conocida por los expertos en la materia.

En una realización, la esterilización se lleva a cabo mediante irradiación de rayos gamma.

40 La composición para uso rectal como se describe en el presente documento podría usarse para fabricar enemas o enemas pediátricos (de tipo Fleet), que, en una realización, pueden ser desechables, mediante la introducción de la composición preparada en dispositivos desechables adecuados aptos para la introducción de los mismos en el recto.

45 Dichos dispositivos se fabricarán de modo que tengan una parte hueca y alargada, esencialmente cilíndrica, para su introducción en el ano, y un recipiente externo conectado a dicha parte que permita la propulsión de la composición contenida en el interior en el recto del paciente.

50 La parte hueca y alargada y el depósito externo podrían ser de diferentes tamaños, dependiendo de si se prevé un uso para adultos, niños o bebés.

Además, en el caso de un uso veterinario, dichos componentes del dispositivo desechable serán proporcionales a los pacientes para los que están destinados.

55 El depósito para enemas pediátricos (de tipo Fleet) normalmente contendrá una cantidad de composición de entre aproximadamente 1 y 20 ml, por ejemplo, de entre 5 y 15 ml, el depósito para enemas podría contener volúmenes de entre 20 ml y 500 ml y, cuando sea necesario, volúmenes aún mayores. Los enemas o los enemas pediátricos que se describen en el presente documento son, por lo tanto, adecuados para un uso pediátrico (bebés, niños) o también podrían ser adecuados para un uso en pacientes adultos.

60 Simplemente a modo de ejemplo, si el enema pediátrico está destinado a su uso en adultos, podría contener 10 g de la composición de acuerdo con la presente invención. Como alternativa, si el enema pediátrico está destinado al uso pediátrico, podría contener 5 g de la composición objeto de la presente descripción.

65 Los enemas o enemas pediátricos de la invención también se podrían suministrar en paquetes que comprendan dos o más piezas desechables como se describe en el presente documento.

La invención también se refiere a un kit de partes para su uso en el tratamiento del estreñimiento que comprende uno o más recipientes que comprenden la composición de la invención y uno o más componentes adicionales seleccionados de medios para distribuir dicha composición, medios desechables o reutilizables para la administración rectal de dicha composición.

5 Por lo tanto, la composición podría estar presente en el kit en uno o más recipientes, tales como frascos o botes, y el kit podría comprender medios graduados como jeringas o pipetas para distribuir la composición en dispositivos para la administración de la composición en forma de enemas pediátricos. (de tipo Fleet) o enemas.

10 Dichos dispositivos podrían ser desechables o reutilizables, y podrían ser los enemas clásicos conocidos en el estado de la técnica o dispositivos como los descritos anteriormente.

15 En una realización específica, el dispositivo para la administración de la composición, o al menos la parte esencialmente cilíndrica para su introducción en el ano podría ser de un material que permitiera la esterilización del mismo mediante el uso de productos o procedimientos de esterilización para uso doméstico. Dichos materiales podrían ser, por ejemplo, plásticos o caucho natural u otros materiales comúnmente usados en medicina pediátrica y no pediátrica.

20 Como alternativa, los dispositivos para la administración de la composición o sus partes podrían ser estériles y envasarse individualmente.

25 Por lo tanto, la divulgación también se refiere a un proceso de preparación de enemas desechables o enemas pediátricos (de tipo Fleet) que comprenden la composición de acuerdo con la invención en alícuotas en recipientes adecuados.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar algunas realizaciones de la invención y datos de mucoadhesividad experimentales en la mucosa oral.

### 30 Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### Mediciones de la viscosidad

35 Se llevó a cabo el estudio de las interacciones entre la miel y la glicerina midiendo la variación de la viscosidad de las siguientes composiciones:

40 composición AF (también denominada "composición 1" en la descripción detallada): 65,7 % p/p de miel de néctar; 7,3 % p/p de miel de mielada; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucílago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 18 % p/p de glicerina vegetal; 0,5 % p/p de zumo de limón; 8,1 % p/p de agua desmineralizada;

45 composición AE (también denominada "composición 2" en la descripción detallada): 73 % p/p de miel de néctar; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucílago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 15 % p/p de glicerina vegetal; 3 % p/p de extractos naturales; 0,5 % p/p de zumo de limón; 8,1 % p/p de agua desmineralizada;

composición AD (también denominada "composición 3" en la descripción detallada): 70 % p/p de miel de mielada fundida; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucílago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 18 % p/p de glicerina vegetal; 11,6 % p/p de agua desmineralizada;

50 composición AC (también denominada "composición 4" en la descripción detallada): 70 % p/p de miel de mielada; 0,1 % p/p de extracto seco de aloe vera; 0,1 % p/p de extractos de mucílago de malva liofilizados; 0,2 % p/p de aceite esencial de lavanda; 18 % p/p de glicerina vegetal; 5 % p/p de hidromiel; 0,5 % p/p de zumo de limón; 6,1 % p/p de agua desmineralizada.

55 Las mediciones de la viscosidad se llevaron a cabo usando un viscosímetro Brookfield como el conocido por el técnico en el campo. En la siguiente Tabla 1, se presentan los resultados de las mediciones llevadas a cabo, que indican cómo la introducción de glicerina conduce a un aumento significativo de la viscosidad de las composiciones

Tabla 1

Composición	Viscosidad sin glicerina	Viscosidad con glicerina
AF	72	573
AE	66	659
AD	79	640
AC	81	950

5 En los experimentos descritos anteriormente, se observó que al disminuir el contenido de agua a favor de la glicerina, la viscosidad aumenta, lo que indica que existe una relación entre el aumento de la viscosidad y la presencia de glicerina. Dichos datos se resumen en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Néctar	mielada	agua	glicerina	viscosidad
miel	miel			
67	7	27	0	70
67	7	18	9	137
67	7	13.5	13.5	280
67	7	9	18	570

10 Esta conclusión se corroboró además en la batería de experimentos presentada en la siguiente Tabla 3, donde se destaca que manteniendo la cantidad de agua estacionaria y aumentando la cantidad de glicerina, aumenta la viscosidad de las composiciones examinadas.

Tabla 3

Néctar	mielada	agua	glicerina	viscosidad
miel	miel			
67	7	10	0	110
67	7	10	9	200
67	7	10	13.5	315
67	7	10	18	570

### 15 Ejemplo 2

Procedimiento de preparación de miel modificada o de las composiciones de acuerdo con la invención.

20 Para la miel de néctar, la miel de mielada o una mezcla de las mismas, se añadió un porcentaje de agua de acuerdo con lo descrito en el presente documento, y se sometió la miel así diluida a calentamiento a una temperatura de entre 40 y 70 °C.

25 Luego, se llevaron a cabo una o más etapas en un sistema de filtración con membranas que tenían un punto de corte de entre 0,45 µm, 0,2 µm, 0,1 µm, y se recuperó la fracción permeada, que es el producto que se iba a usar en la formulación. El producto presentaba una reducción de la carga bacteriana igual a al menos 4 unidades logarítmicas. En este punto, el producto así obtenido se puede mezclar con uno o más de los ingredientes adicionales, incluida la glicerina en los porcentajes en peso definidos en la presente descripción. Opcionalmente, se puede llevar a cabo un procedimiento de esterilización mediante irradiación con rayos gamma o tratamiento térmico (UHT) en caso de que la carga bacteriana (es decir, la carga microbiana y esporulenta) que puede estar presente de  
30 forma natural en la miel se reduzca por completo.

### Ejemplo 3

35 Procedimiento de preparación de miel modificada o de las composiciones de acuerdo con la invención.

Se mezclaron miel de néctar, miel de mielada o una mezcla de las mismas y, si se desea, uno o más de los ingredientes adicionales descritos anteriormente, glicerina incluida, y se sometió la mezcla así obtenida a una o más etapas en un sistema de ultrafiltración con una membrana de 10.000, 20.000, 50.000, 80.000, 100.000 Da.

5 Se recuperó la fracción permeada, que es el producto que se iba a usar en la formulación.

El producto presentó una reducción total de la carga bacteriana. Opcionalmente, cuando los ingredientes adicionales, incluida la glicerina, para la preparación de la composición no se añaden antes de la ultrafiltración, se puede llevar a cabo un procedimiento de esterilización mediante irradiación con rayos gamma o tratamiento térmico (UHT) en caso de que la carga bacteriana (es decir, la carga microbiana y esporulenta) que pueda estar presente de forma natural en la miel se vaya a reducir por completo.

#### Ejemplo 4

15 Ensayo de mucoadhesión usado

Una de las diferencias sustanciales entre la estructura de la piel y la estructura de las mucosas está representada por la ausencia, en las mucosas, de una barrera selectiva como el estrato córneo. Por lo tanto, un contacto de mucosas orales con sustancias nocivas o irritantes presentes en el ambiente (contaminantes, microorganismos patógenos, etc.) puede causar una alta penetración de dichas sustancias tanto dentro de la mucosa como en las vías respiratorias relacionadas (bronquios, pulmones, etc.), causando patologías inflamatorias y/o alérgicas.

En el presente ejemplo, se evaluó la capacidad mucoadhesiva de las composiciones que comprenden miel y glicerina como se describe en el presente documento en la mucosa oral *in vitro*.

En el modelo, la mucoadhesividad se determinó mediante la evaluación del porcentaje de inhibición del enlace de lectina/glicoproteína. En este modelo, por ejemplo, se pueden usar células mucosas bucales o vaginales. Las células se trataron con lectina biotinilada (Con-A), que tiene una alta afinidad por los restos glucósidos y manosósidos presentes en las glicoproteínas de la membrana. Los sitios de las glicoproteínas de las membranas mucosas son ocupados, por tanto, con la lectina biotinilada. La presencia de biotina (Vitamina H) en la lectina es indispensable para la siguiente etapa. Se cargan las células ya tratadas con lectina biotinilada se carga con estreptavidina peroxidasa, lo que permite formar el complejo de proteína/glucosa/lectina/biotina/estreptavidina peroxidasa debido a la alta afinidad entre la biotina y la estreptavidina. En este punto, se lavaron las células y se cuantificó el complejo de proteína-proteína/glucosa/lectina/biotina/estreptavidina peroxidasa, gracias a la presencia de la peroxidasa, por medio de una reacción de oxidación de la orto-fenilendiamina.

El complejo de proteína/glucosa/lectina/biotina/estreptavidina peroxidasa cataliza la reacción de polimerización:



La intensidad de la coloración amarilla/naranja de la solución (medida usando un espectrofotómetro con  $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) es proporcional a la cantidad de enlaces de glicoproteína-lectina y, por lo tanto, a la cantidad de sitios disponibles (glicoproteínas) para la mucoadhesión. El valor de absorbencia así determinado constituye el "control".

En el ensayo de mucoadhesión presentado a continuación, se trataron las células de la mucosa con el producto examinado a 30 °C durante aproximadamente 15 minutos antes del tratamiento con lectina. En presencia de productos mucoadhesivos, estos inhibirán el enlace de lectina, disminuyendo proporcionalmente a su capacidad mucoadhesiva la intensidad de la señal en la muestra con respecto al control como se ha descrito anteriormente.

El porcentaje de mucoadhesión del producto (% MA) podría determinarse:

$$50 \quad \% \text{ MA} = (1 - \text{abs muestra/abs control}) \times 100$$

#### Ejemplo 5:

55 Evaluación de la capacidad mucoadhesiva de una composición que comprende un 74 % en peso de miel y un 18 % en peso de glicerina.

Se raspó suavemente la cavidad oral de 8-10 donantes varones y mujeres (edad: 20-35 años), sin comida durante al menos 60 minutos, con una espátula de madera, y se sumergieron las células en TBS 0,05 M (solución salina tamponada Tris) a pH 7,6. Tras el recuento con azul de tripano al 0,5 %, las células se diluyeron con NaCl al 0,9 % hasta obtener una concentración final de 480.000 células por cada muestra que se iba a usar en el ensayo. Se mantuvieron las células a una temperatura de 4 °C. A continuación, se centrifugaron las suspensiones celulares a

2.000 rpm durante 5 minutos y se incubaron con 5 ml de una composición que comprendía un 74 % en peso de miel y un 18 % en peso de glicerina. Para el control, se incubaron las suspensiones celulares en cambio con 5 ml de NaCl al 0,9 %. La incubación se llevó a cabo durante 15 minutos a la temperatura de 30 °C, con agitación suave.

- 5 Tras 3 lavados con TBS, se incubaron las células bucales con 5 ml de 10 mg/l de Con-A a 30 °C durante 30 minutos, se lavaron 3 veces con TBS y luego se incubaron a 30 °C durante 60 minutos con 5 ml de 5 mg/l de estreptavidina peroxidasa. Tras 3 lavados con TBS, se añadieron 240.000 células por muestra a 2,5 ml de O-fenilendiamina (o-pd) en citrato de fosfato 0,05 M y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y se detuvo la reacción tras 5 minutos con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M.
- 10 A continuación, se leyeron los valores de absorbencia para las determinaciones individuales con un espectrofotómetro. Dado que la composición tiene una coloración que podría interferir con la determinación exacta del valor de absorbencia registrado al final del protocolo, para la lectura de la muestra, se usaron una solución de NaCl (0,9 %) (para el control) o la solución del producto diluida adecuadamente con NaCl al 0,9 % como blanco. Las muestras se analizaron individuales 3 veces, y los resultados que se presentan representan las medias ± ETM de
- 15 todos los ensayos realizados.

Muestras	% de mucoadhesión
A	97,6
B	89,2
C	93,4
Media ± DT	93,4 ± 4,2

- Los resultados obtenidos demuestran que la composición ensayada posee una alta capacidad mucoadhesiva con respecto a la mucosa de la cavidad oral. A la luz de los resultados obtenidos, es posible confirmar que la composición, que demuestra poseer una alta y resistente mucoadhesividad, puede desempeñar un interesante papel protector en las células de la mucosa intestinal, incluyendo las de la mucosa rectal.
- 20

#### REFERENCIAS

- 25 D'Ascenzi C *et al.*, "Rischio da botulismo infantile conseguente a consumo di miele". *Annali della Facoltà di Medicina veterinaria*, 2003 LVI/20. pág. 63-74.  
Mukhopadhyay 2011, "Removal of Bacillus anthracis Sterne spore from commercial unpasteurized liquid egg white" *Journal of Food Processing and Preservation*, Volumen 35, 4, 550-562.
- 30 Savas 2003 "The effects of different technologies on Alicyclobacillus acidoterrestris during apple juice production" *European Food Research and Technology* 217, 3, 249-252.  
Subramanian *et al.*, 2007: "International journal of food properties" 10: 127-143 "Processing honey: a review".

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para uso rectal que comprende:
  - 5       - miel en un porcentaje en peso > 50 % p/p;
  - glicerina en un porcentaje en peso de entre el 10% y el 25 % p/p para su uso en el tratamiento del estreñimiento en un sujeto que lo necesita.
- 10   2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha glicerina está en un porcentaje en peso de entre el 14 y el 20 % p/p.
- 15   3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicha miel es miel de néctar o miel de mielada, o una mezcla de las mismas.
- 20   4. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha miel de néctar está en un porcentaje en peso de entre el 60 y el 85 % p/p y dicha miel de mielada está en un porcentaje en peso de entre el 5 y el 70 % p/p.
- 25   5. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicha miel está en un porcentaje en peso de > 60 % p/p.
- 30   6. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además uno o más ingredientes seleccionados de excipientes, extractos vegetales, aceites vegetales, agentes diluyentes, agentes solidificantes, agentes humectantes, agentes conservantes, agentes mucilaginosos, agentes de polisacáridos.
- 35   7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dichos uno o más ingredientes se seleccionan de aceite esencial de lavanda, extractos de aloe, extractos de mucilago de malva, extractos de caléndula, extractos de manzanilla, extractos de malva, extractos de altea, propóleos, zumo de limón, agua desmineralizada e hidromiel.
- 40   8. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha composición es pobre en pólenes y/o está sometida a una reducción parcial o total de la carga bacteriana.
- 45   9. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de enemas o enemas pediátricos (de tipo Fleet).
- 50   10. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dichos enemas o enemas pediátricos están en formulaciones desechables.
- 55   11. Un proceso de preparación de la composición de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende la etapa de:
  - a. someter dicha composición y/o dicha miel a una o más etapas de microfiltración y/o ultrafiltración;
- 60   12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha microfiltración se lleva a cabo a un punto de corte de aproximadamente 0,45 µm, 0,2 µm, 0,1 µm.
- 65   13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que dicha ultrafiltración se lleva a cabo a un punto de corte de aproximadamente 10.000, 20.000, 50.000, 80.000 o 100.000 Da.
- 70   14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que comprende además la etapa de:
  - b. someter dicha composición y/o dicha miel a un procedimiento de esterilización.
- 75   15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho procedimiento de esterilización se lleva a cabo mediante irradiación de rayos gamma.
- 80   16. Un envase que comprende al menos dos composiciones rectales, comprendiendo cada composición:
  - miel en un porcentaje en peso > 50 % p/p;
  - glicerina en un porcentaje en peso de entre el 10% y el 25 % p/p.
- 85   17. Un kit de partes para su uso en el tratamiento del estreñimiento en un sujeto que lo necesita, que comprende uno o más recipientes que comprenden la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y uno o más componentes adicionales seleccionados de medios para distribuir dicha composición, dispositivos desechables o reutilizables para la administración rectal de dicha composición.

18. Un kit de partes para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dichos dispositivos desechables o reutilizables son enemas o enemas pediátricos (de tipo Fleet).