

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-187466- -00000-0000

Fecha: 2013-08-06 16:46:05
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 40

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICION EFERVESCENTE EN FORMA SOLIDA PARA USO
EN APLICACIONES VAGINALES PARA EL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES VAGINALES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE PROBIOTICAL S.P.A.

DOMICILIO NOVARRA NO, ITALIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
ación
No. 13-187466- -00000-0000
Fecha: 2013-08-06 16:46:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2012/000095	Fecha 2012/01/24
Publicación Internacional No.		WO 2012/101500 A1	Fecha 2012/08/02
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIÓN EFERVESCENTE EN FORMA SÓLIDA PARA USO EN APLICACIONES VAGINALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VAGINALES			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/000, A61K 035/074, A61P 015/002			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
PROBIOTICAL S.P.A.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Via Mattei, 3, I-28100 Novara NO, Italia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Novara NO	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O
PAÍS DE RESIDENCIA		Italia	LUGAR DE CONSTITUCIÓN Italia
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MOGNA		Giovanni	Italiano
2. STROZZI		Gian Paolo	Italiano
3. MOGNA		Luca	Italiano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Italia		Novara NO	c/o Probiotical S.p.A., Via E. Mattei, 3, I-28100 Novara NO, Italia
2. Italia		Novara NO	c/o Probiotical S.p.A., Via E. Mattei, 3, I-28100 Novara NO, Italia
3. Italia		Novara NO	c/o Probiotical S.p.A., Via E. Mattei, 3, I-28100 Novara NO, Italia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C. 35.456.344 T.P. 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
ITALIA		IT	MI2011A000107
ITALIA		IT	MI2011A000316
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/01/28 2011/03/01
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-0074464	Fecha 2013/07/26
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luz Clemencia De Páez</u> <u>17423555-555</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555	

MMS/SDC/ID-AF248175/WPC20422

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>29</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>10</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property

Organization

International Bureau

(43) International Publication Date

2 August 2012 (02.08.2012)



(10) International Publication Number

WO 2012/101500 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2012/000095

(22) International Filing Date:

24 January 2012 (24.01.2012)

(25) Filing Language:

Italian

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

MI2011A000107 28 January 2011 (28.01.2011)

IT

MI2011A000316 1 March 2011 (01.03.2011)

IT

(71) Applicant (for all designated States except US): PROBIOTICAL S.P.A. [IT/IT]; Via Mattei, 3, I-28100 Novara NO (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MOGNA, Giovanni [IT/IT]; c/o Probiotical S.p.A., Via E. Mattei, 3, I-28100 Novara NO (IT). STROZZI, Gian, Paolo [IT/IT]; c/o Probiotical S.p.A., Via E. Mattei, 3, I-28100 Novara NO (IT). MOGNA, Luca [IT/IT]; c/o Probiotical S.p.A., Via E. Mattei, 3, I-28100 Novara NO (IT).

(74) Agents: HOFFMANN . EITLE et al.; Arabellastrasse 4, 81925 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with (an) indication(s) in relation to deposited biological material furnished under Rule 13bis separately from the description (Rules 13bis.4(d)(i) and 48.2(a)(viii))

(54) Title: EFFERVESCENT COMPOSITION IN SOLID FORM FOR USE IN VAGINAL APPLICATIONS FOR THE TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS

(57) Abstract: The present invention relates to an effervescent composition in solid form for use in vaginal applications for the treatment of vaginal infections.

WO 2012/101500 A1

**COMPOSICIÓN EFERVESCENTE EN FORMA SÓLIDA PARA USO EN
APLICACIONES VAGINALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES
VAGINALES**

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona con una composición efervescente en forma sólida para uso en aplicaciones vaginales para el tratamiento de infecciones vaginales.

Es bastante conocido que la composición de microflora intestinal y urogenital representa un punto importante para la salud y bienestar de un individuo. El ecosistema vaginal consiste en células epiteliales que forran la vagina y el útero, células glandulares que secretan en el lumen del órgano y flora bacteriana compleja representada por diferentes especies de microorganismos.

10 Estos microorganismos tienen la capacidad de fermentar glucógeno que origina de la descomposición de células parabasales de la mucosa vaginal eutrófica, con una producción posterior de ácido láctico, cuyo efecto final es el establecimiento y mantenimiento de un ambiente vaginal ácido (con valores de pH de 4-4.5 bajo condiciones fisiológicas).

El H^+ que deriva del ácido láctico contribuye a la formación de peróxido de hidrógeno. Esta molécula es tóxica para un gran número de especies bacterianas que carecen de la enzima catalasa. A un nivel de secreciones vaginales, las concentraciones de 0.75-5 $\mu\text{g/ml}$ se alcanzan fácilmente y son abundantemente suficientes como para que se exprese el efecto tóxico.

20 La acción combinada de peróxido de hidrógeno, peroxidasa uterina (producida por la cervix y endometrio) y los iones Cl^- e I^- también limitan el crecimiento bacteriano al activar directamente polimorfonucleares, que ejercen

25

una acción bactericida en espacios intercelulares epiteliales. En las mujeres ocurre un desequilibrio en el ecosistema vaginal debido a la variedad de factores exógenos y endógenos, como la ingesta de antibióticos, estados de estrés, modulaciones hormonales asociadas con el embarazo y el ciclo menstrual o la ingesta de altas concentraciones de estrógeno. La alteración en el equilibrio del ecosistema vaginal lleva a una prevalencia de los llamados microorganismos "oportunistas" (p. ej., *Candida albicans* y *glabrata*) y/o microorganismos patogénicos (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae* y *Trichomonas vaginalis*) que pueden llevar a candidiasis, vaginitis o formas de vaginosis.

La información epidemiológica muestra que las infecciones vaginales actualmente afectan a más de mil millones de mujeres alrededor del mundo cada año, con serias repercusiones desde un punto de vista socioeconómico.

La terapia generalmente adoptada es un antibiótico y/o un fungicida, que usualmente dan buenos resultados a corto plazo, pero muestran ser incapaces de evitar las infecciones recurrentes debido a la resistencia cada vez mayor de los patógenos. Más aún, no todos los sujetos que necesitan ser tratados son capaces de tomar o tolerar una terapia antibiótica o fungicida.

Se conoce el uso de microorganismos capaces de restaurar la composición correcta de microflora vaginal.

Sin embargo, el modo de envío de los microorganismos al ambiente vaginal representa un factor muy importante. Se conoce, por ejemplo, que cápsulas de gelatina blanda, comúnmente conocidas como *geles blandos*, conllevan suspender el componente probiótico en una matriz aceitosa que, después de la aplicación del producto, tiende a constituir una barrera física capaz

de alentar o casi inhibir totalmente la capacidad de tal componente probiótico para colonizar la mucosa vaginal. Además, la matriz aceitosa podría ejercer un efecto tóxico en los microorganismos, a tal grado que reduciría considerablemente el número y viabilidad de los mismos.

5 Por ejemplo, las cápsulas pueden tomar un tiempo relativamente largo para disolverse y en cualquier caso no aseguran una dispersión adecuada del ingrediente activo a través del ambiente vaginal.

10 Por ejemplo, las suspensiones hidrofílicas, o hidrogeles, conllevan un modo de aplicación que no es ni fácil ni muy cómodo. De hecho, los sujetos deben permanecer recostados por lo menos 20-30 minutos después de ser aplicados para evitar que el producto se escurra.

15 Finalmente, las tabletas vaginales tradicionales presentan un problema de alta mortalidad de los microorganismos durante su fabricación y, más aún, no son capaces de asegurar una distribución adecuada de microorganismos en el ambiente vaginal.

Entonces, aún existe una necesidad de tener una composición capaz de enviar bacteria probiótica en el ambiente vaginal y asegurar una dispersión/distribución completa de la misma.

20 Más aún, aún existe una necesidad de tener una forma farmacéutica que se pueda administrar fácilmente y sea práctica de usar.

En particular, aún existe una necesidad de tener una composición que represente una alternativa válida para la terapia antibiótica y/o fungicida y al mismo tiempo represente una mejora de las formas conocidas de administración.

25 El solicitante ha encontrado sorprendentemente que una formulación de probiótico en la forma de una composición sólida preparada

adecuadamente es capaz de resolver los problemas persistentes en la técnica anterior.

El asunto de la presente invención es una composición efervescente en forma sólida, como se establece en la reivindicación independiente anexa.

5 Otras modalidades preferidas de la presente invención se establecen en las reivindicaciones dependientes anexas.

La tabla 1 muestra cepas bacterianas analizadas por el Solicitante y que forman el asunto de la presente invención.

10 La tabla 2 muestra un ejemplo de una composición de acuerdo con la invención.

La tabla 3 muestra la información de mortalidad para la bacteria probiótica de acuerdo con las diferentes presiones ejercidas y la estabilidad de las tabletas (expresada como la vida media de la carga bacteriana) después de dos años de almacenaje en la misma a 25° C.

15 La tabla 4 muestra una composición que no está de acuerdo con la presente invención.

La tabla 5 muestra una composición en forma de tableta que no está de acuerdo con la presente invención.

20 El Solicitante condujo una actividad de investigación experimental larga e intensa con el objetivo de identificar la composición cualitativa y cuantitativa óptima para preparar la composición de la presente invención, así como las condiciones operativas para la preparación de la misma.

25 La composición de la presente invención es una composición efervescente. La efervescencia se debe a la formación de dióxido de carbono que ocurre cuando un sistema a base de ácido que comprende un ácido orgánico y

una sal de anión de carbonato y/o bicarbonato entra en contacto con el agua/humedad presente en la cavidad vaginal. El sistema a base de ácido es capaz de mantener el pH intravaginal estable dentro de un intervalo comprimido en 3 a 5.5, preferiblemente de 4 a 5. Favorablemente, el pH intravaginal se comprende de 4.2 a 4.5.

La composición de la presente invención es una composición efervescente en forma sólida. En una modalidad preferida, el ácido orgánico está en forma sólida, preferiblemente un polvo o granulados, y la sal del anión de carbonato y/o bicarbonato está en forma sólida, preferiblemente un polvo o granulados.

En una modalidad preferida, la composición efervescente en forma sólida está en forma de una tableta, óvulo, pastilla o granulados.

El ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en, o de otra forma comprende, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido láctico y mezclas de los mismos. En una modalidad preferida, el ácido orgánico es ácido cítrico.

El Solicitante ha encontrado que el uso de ácido adípico y/o ascórbico como el ácido orgánico presente en el sistema a base de ácido antes mencionado provoca un efecto tóxico en los microorganismos, lo que deriva en la mortalidad de los mismos ya en el momento de preparación de la composición en forma sólida, por ejemplo, como un polvo o granulados. En el caso de la preparación de una tableta, dicha mortalidad ocurre después de que los componentes se mezclan para dar a la composición en forma sólida, por ejemplo, como un polvo o granulados, pero antes de la compresión. Por lo tanto, la composición de la presente invención no contiene ácido adípico y/o ácido

ascórbico.

La sal del anión de carbonato y/o bicarbonato se selecciona del grupo que consiste en, o alternatively comprende: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, lactato de sodio, lactato de potasio, lactato carbonato y mezclas de los mismos. Preferiblemente, dicha sal se selecciona del grupo que consiste en, o alternatively comprende una sal del anión de bicarbonato. En una modalidad preferida, la sal es bicarbonato de sodio.

En una modalidad preferida, la cantidad de sal del anión de carbonato o bicarbonato se comprende por 1 a 15 % en peso, relativo al peso total de la composición. Preferiblemente, se comprende de 3 a 13 % por peso, relativo al total de peso de la composición; aún más preferiblemente, se comprende de 4 a 12 % por peso, relativo al total de peso de la composición. Favorablemente, se comprende de 5 a 10 % por peso, relativo al total de peso de la composición.

En una modalidad preferida, la cantidad de bicarbonato de sodio se comprende de 1 a 15 % por peso, relativo al peso total de la composición. Preferiblemente, se comprende de 3 a 13 % por peso, relativo al peso total de la composición; aún más preferiblemente se comprende de 5 a 10 % por peso, relativo al peso total de la composición. Preferiblemente, se comprende de 5 a 10 % por peso, relativo al peso total de la composición.

En una modalidad preferida, el sistema a base de ácido consiste en ácido cítrico y bicarbonato de sodio en una cantidad por peso como se describe anteriormente.

El Solicitante ha encontrado que cuando la sal del anión de carbonato y bicarbonato, p. ej., bicarbonato de sodio, tiene más de 15 % por peso, relativo al peso total de la composición, se manifiesta un efecto tóxico contra los microorganismos debido a un efecto osmótico.

5 La cantidad de ácido orgánico para usarse en el sistema a base de ácido se calcula una vez que la cantidad de sal del anión de carbonato o bicarbonato usada de acuerdo con las concentraciones descritas anteriormente se haya determinado. La cantidad de ácido orgánico usado es estequiométrica y es una función de la sal usada y sólo sirve el propósito de formar dióxido de carbono. En la presencia de dicha sal, el ácido orgánico es capaz de desarrollar efervescencia, debido a la formación de dióxido de carbono, después de la hidratación dentro de la cavidad vaginal.

10 La tableta efervescente, adecuadamente formulada, es capaz de enviar una gran población de bacteria láctica para colonización rápida de toda la mucosa epitelial y vaginal. Gracias al sistema efervescente de pH controlado y estabilizado, la bacteria láctica se envía a la cavidad vaginal en una buena condición fisiológica que permite su crecimiento y multiplicación.

15 Favorablemente, la composición de la presente invención, en la forma de una tableta efervescente, es capaz de asegurar una óptima distribución de la bacteria por una mucosa vaginal. Más aún, la composición es capaz de asegurar y mantener un ambiente anaeróbico o microaerófilico dentro de la cavidad vaginal gracias a la formación de dióxido de carbono.

20 El Solicitante ha encontrado una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en [celulosa microcristalina:arabinogalactano], 25 preferiblemente en una proporción por peso de 1:1 a 3:1, es capaz de preservar

el número y viabilidad de las células de los microorganismos cuando se desee obtener una tableta de la composición en forma de polvo.

En una modalidad preferida, la composición de la presente invención comprende una mezcla que contiene [celulosa microcristalina:arabinogalactano], en una proporción por peso de 1:1 a 3:1.

Preferiblemente, se usa arabinogalactano derivado de plantas. Favorablemente, se usa arabinogalactano derivado de alerce (p.ej., FiberAid®, del rango Larex® de productos distribuidos por Lonza Inc. USA).

El Solicitante de la misma manera encontró que por medio de almidón de maíz como sustancia agregada en la composición de la presente invención se proporcionan resultados insatisfactorios cuando la composición en forma de polvo se usa para preparar tabletas ya que las tabletas obtenidas después de la compresión del polvo están tapadas.

Una mezcla que comprende o, de otra forma, consiste en [celulosa microcristalina:arabinogalactano], en una proporción por peso de 1:1 a 3:1, al contrario, permite que las tabletas se obtengan sin que se tapen.

Por lo tanto, las tabletas obtenidas de la composición de la presente invención no contienen almidón de maíz. En lugar de almidón de maíz, se usa una mezcla que contiene [celulosa microcristalina:arabinogalactano], en una proporción por peso que preferiblemente comprende de 1:1 a 3:1. La celulosa microcristalina puede reemplazarse tanto parcial como completamente por celulosa en forma de polvo. Tanto la celulosa microcristalina como la celulosa en forma de polvo están presentes en la lista de aditivos alimenticios como E460.

El arabinogalactano es un bipolímero que consiste en monómeros de arabinosa y galactosa. Existen dos clases de arabinogalactanos: aquéllos

derivados de plantas y aquéllos de origen microbiano.

La celulosa microcristalina (o celulosa en forma de polvo) está presente en una cantidad que comprende entre 2 y 45 % por peso, relativa al total de peso de la composición, preferiblemente de 5 a 25 %.

5 El arabinogalactano está presente en una cantidad que comprende entre 5 y 30 % por peso, relativo al total de peso de la composición, preferiblemente de 10 a 20 %.

Preferiblemente, la composición de la presente invención además puede comprender por lo menos un componente adicional del grupo que comprende: carboximetil celulosa de sodio, calcio hidrógeno fosfato anhidro e hidroxpropil metilcelulosa.

10 Por lo menos el componente adicional está presente en la composición de la presente invención en una cantidad total que va de un rango de 3 a 70 % en peso, más preferiblemente de 6 a 40 % en peso, y aún más preferiblemente de 10 a 25 % en peso, relativo al peso total de la composición.

15 De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, la composición de la presente invención además comprende estearato de magnesio en una cantidad de 0.5 % a 7 % en peso, preferiblemente de 1 % a 3.5 % en peso, relativo al peso total de la composición.

20 De acuerdo con la modalidad preferida de la invención, la composición de la presente invención además comprende dióxido de silicona en una cantidad de 0.5 % a 4 % en peso, preferiblemente de 1 % a 2 % en peso, relativo al peso total de la composición.

25 De acuerdo con la modalidad preferida de la invención, la composición de la presente invención además comprende palmitato de sacarosa

en una cantidad de 0.5 % a 7 % en peso, preferiblemente de 1 % a 3.5 % en peso, relativo al peso total de la composición.

De acuerdo con la modalidad preferida de la invención, la composición de la presente invención además comprende una mezcla de glicéridos (grasas saponificables) en una cantidad de 0.5 % a 10 % en peso, preferiblemente de 2 % a 7 % en peso, relativo al peso total de la composición.

De acuerdo con la modalidad preferida de la invención, la composición de la presente invención además puede comprender de 0.5 % a 10 % en peso, preferiblemente de 1 % a 5 % en peso, de éster de sacarosa, los porcentajes se expresan relativos al peso total de la composición.

La composición de la invención es para aplicaciones vaginales para el tratamiento de infecciones vaginales como vaginitis, vaginosis, candidiasis, gonorrea, herpes y úlcera venérea.

En una modalidad preferida, la composición está en forma de una tableta. De otra forma, la tableta se puede recubrir con uno o más materiales de polímero conocidos en la técnica.

De acuerdo con la población microbiana de las formulaciones de acuerdo con la presente invención, es favorable usar microorganismos probióticos, usados individualmente o en una mezcla, aún una que consista en diferentes géneros o especies.

Los microorganismos probióticos son por definición microorganismos, prevalecientemente bacterias de origen humano, que son capaces de inducir efectos benéficos si se toman regularmente en una cantidad suficiente y por un período de tiempo adecuado.

La composición de la presente invención comprende por lo menos

una cepa bacteriana probiótica que tiene la capacidad de disminuir y/o eliminar la presencia de agentes patógenos seleccionados del grupo que comprende: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Herpes simplex* y *Haemophilus ducreyi*.

Preferiblemente, la cepa bacteriana pertenece a por lo menos una especie seleccionada del grupo que consiste en: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus casei ssp. paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. delbrueckii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium catenulatum* o *Bifidobacterium infantis*.

Entre las especies bacterianas mencionadas anteriormente, las cepas bacterianas enlistadas en la Tabla 1 han demostrado ser particularmente preferidas.

En una modalidad preferida, las cepas bacterianas se seleccionan de entre: *Lactobacillus salivarius* CRL 1328, *Lactobacillus paracasei* CRL 1289, *Lactobacillus gasseri* CRL 1259, *Lactobacillus crispatus* CRL 1251, *Lactobacillus crispatus* CRL 1266, *Lactobacillus acidophilus* CRL 1294, *Lactobacillus paracasei* LPC 00, *Lactobacillus plantarum* LP 02 y *Lactobacillus fermentum* LF 10.

En una modalidad preferida, la composición de la presente invención, preferiblemente en la forma de una tableta, comprende por lo menos dos cepas seleccionadas del grupo anteriormente mencionado.

En una modalidad preferida, la composición de la presente invención, preferiblemente en la forma de una tableta, comprende por lo menos tres cepas seleccionadas del grupo anteriormente mencionado.

5 En una modalidad preferida, la composición de la presente invención, preferiblemente en la forma de una tableta, comprende por lo menos cuatro cepas seleccionadas del grupo anteriormente mencionado.

Las cepas seleccionadas de entre: *Lactobacillus salivarius* CRL 1328, *Lactobacillus paracasei* CRL 1289, *Lactobacillus gasseri* CRL 1259, *Lactobacillus crispatus* CRL 1266 y *Lactobacillus fermentum* LF 10 han
10 demostrado ser favorables.

En las tabletas de acuerdo con la invención, los microorganismos, preferiblemente usados en la forma de un cultivo liofilizado con un recuento viable generalmente compuesto de una colonia de 10 a 200 mil millones que forma unidades (CFU)/gr, se presentan preferiblemente en una cantidad de 0.5 a 20 %
15 en peso, preferiblemente 1 a 15 % en peso, aún más preferiblemente de 3 a 10 % en peso, relativo al peso total de la tableta.

En una de las modalidades preferidas, para mejorar la efectividad probiótica de las formulaciones de acuerdo con la presente invención, componentes prebióticos específicos se introducen en la mezcla de polvo, de modo que se obtiene una composición simbiótica. El componente prebiótico generalmente es una mezcla no digestible de una naturaleza glucídica, por lo
20 menos parcialmente soluble en agua o en una solución acuosa, que estimula el crecimiento y/o la actividad de una o más cepas bacterianas probióticas como se describe anteriormente. Entre estos agentes prebióticos, se prefieren las fibras dietéticas.
25

Preferiblemente, tal fibra prebiótica se selecciona del grupo que comprende: fructo-oligosacáridos (FOS) galacto-oligosacáridos (GOS), trans-galactooligosacáridos (TOS), xilo-oligosacáridos (XOS) chitosan-oligosacáridos (COS), α -oligosacáridos (como rafinosa y estaquiosa), pectinas, 5 gomas, gomas parcialmente hidrolizadas, inulina, psilio, acacia, carob, avena o fibra de bambú, fibras cítricas y, en general fibras que contienen una porción soluble e insoluble, en una proporción variable entre sí.

Favorablemente, la fibra prebiótica se selecciona de entre fructo-oligosacáridos (FOS) galacto-oligosacáridos (GOS) y xilo-oligosacáridos (XOS). 10 Estas fibras no se usan por levaduras del género *Candida*, que de este modo presta una ventaja competitiva a las cepas bacterianas presentes en la composición de la presente invención.

Preferiblemente, el componente prebiótico está presente en la composición en una cantidad mayor a 70 % en peso, preferiblemente que 15 comprende de 5 a 50 % en peso, aún más preferiblemente de 10 a 30 % en peso, relativo al peso total de la composición.

En una modalidad preferida, la composición de acuerdo a la invención puede contener componentes activos adicionales, p. ej., vitaminas, minerales, extractos vegetales u otros compuestos con un efecto que es sinérgico 20 con o complementario a aquél de la población de microorganismos presentes en las formulaciones de acuerdo con la invención.

Preferiblemente, los componentes activos adicionales está presentes en la composición en una cantidad mayor a 70 % en peso, preferiblemente que comprende de 0.5 a 40 % en peso, aún más preferiblemente 25 de 1 a 20 % en peso, relativo al peso total de la composición.

La combinación de excipientes tecnológicos de compresión y efervescencia de acuerdo con la presente invención asegura una cohesión de los polvos de la tableta y proporciona la cinética de liberación del ingrediente activo después del consumo del mismo.

5 La mezcla de los varios componentes, generalmente en forma de polvo, se puede realizar al agregar los componentes de cualquier forma, con cuidado de agregar el cultivo de microorganismos, preferiblemente en la forma de un liofilizado, como el último ingrediente, para evitar la posibilidad de que un tiempo de mezcla excesivo pueda inducir un impacto mecánico en el muro de las
10 células bacterianas, con sufrimiento consecuente y estabilidad disminuida del producto final.

Las formulaciones producidas de acuerdo con el método de la presente invención se caracterizan por fluidez excelente, un parámetro que favorece la carga uniforme de los moldes (es decir, el espacio dedicado para
15 alojar la cantidad específica de polvo a comprimirse) en las máquinas de compresión. Las máquinas de compresión normalmente comprenden un dispositivo para cargar los moldes (generalmente representadas por un embudo para enviar la mezcla de polvo) y un disco de metal de radio adecuado, en cuyo grosor los moldes mismos se obtienen; éstos están presentes en número variable
20 según la máquina, y el paso de compresión de polvo toma lugar en los mismos, gracias al movimiento simultáneo, sinérgico de dos partes movibles de la máquina, definidos como punzones.

Durante el paso de compresión, el punzón inferior define, con su posición, el volumen del molde (y por lo tanto la cantidad de polvo cargada cada
25 vez), mientras que el punzón superior, colocado afuera del molde durante la

carga del mismo con la mezcla de polvo, es capaz de bajarse durante el paso de compresión y entrar en contacto con el polvo presente en el molde, y así imponer, gracias a la fuerza ejercida, una deformación mecánica más o menos marcada en las partículas que componen el polvo. Al final del paso de compresión, el punzón superior se eleva, y así se mueve lejos del molde, y posteriormente el punzón inferior también se eleva, expulsando la tableta recién formada del molde.

Las máquinas de compresión además comprenden un número de dispositivos para controlar los parámetros operativos principales (la posición del punzón inferior en el inicio del ciclo de compresión, la posición más baja por el punzón superior durante el ciclo de compresión, la velocidad de rotación del disco en el cual los moldes están presentes, etc.)

Existen máquinas de compresión alternativas y giratorias, de acuerdo con los modos de operación general de la máquina y, posteriormente, el número de tabletas que es capaz de producir en una unidad dada de tiempo. Las tabletas se pueden entonces producir por medio de máquinas de compresión conocidas en la técnica y por medio de punzones de forma variable, preferiblemente punzones ovalados y convexos redondos de doble radio.

La fuerza de compresión aplicada durante la fabricación se evalúa al cuantificar, con un durómetro, la fuerza requerida para romper una tableta. Tal fuerza se mide en Kp (kilopondio) ($1 \text{ Kp} = 9.807 \text{ Newtons (N)}$). El efecto negativo de compresión de la población de microorganismos se manifiesta tanto cuando las fuerzas aplicadas son altas, por ejemplo, en tabletas con una dureza de 10-12 Kp, como cuando son bajas, tales como, por ejemplo, en tabletas con una dureza de 5-6 Kp. La desventaja de usar fuerzas altas es una gran disminución en el número de microorganismos, mientras que con fuerzas bajas se obtiene

generalmente una cohesión de la tableta disminuida. Favorablemente, las tabletas de la presente invención muestran una fuerza de compresión que comprende de 5 a 12 Kp, según el tipo de tableta que se desea obtener.

5 En pruebas de fabricación en tabletas que contienen *L. paracasei* LPC 00, *L. acidophilus* LA 02 and *L. salivarius* CRL 1328 (tabla 2), el Solicitante obtuvo resultados muy positivos tanto en términos de supervivencia como en términos de estabilidad posterior.

10 En particular, un rango de mortalidad de 4 a 15 % se observó cuando la fuerza de compresión aplicada fue tal que se obtuvieron tabletas con una dureza que comprendió de 5 a 6 Kp y un rango de mortalidad de 10 a 25 % cuando la fuerza de compresión aplicada fue tal que se obtuvieron tabletas con una dureza que comprendió de 10 a 12 Kp. Otra ventaja del método de acuerdo con la invención es que permite la producción de tabletas suficientemente cohesivas aún con fuerzas de compresión bajas, por ejemplo, tabletas con una
15 dureza de 5-6 Kp.

Las tabletas preparadas de acuerdo con la presente invención se sometieron a pruebas para evaluar el tiempo de desintegración de acuerdo con la Farmacopea Europea, Ed. X, ref. 2.9.1. La friabilidad de tabletas sin recubrimiento se sometió a pruebas de acuerdo con ref. 2.9.7. y la resistencia a
20 rompimiento con ref. 2.9.8.

La tabla 2 muestra un ejemplo de una composición de acuerdo con la invención.

La tabla 3 muestra la información de mortalidad para la bacteria probiótica (composición mostrada en la tabla 2) de acuerdo con las diferentes
25 presiones ejercidas y la estabilidad de las tabletas (expresada como la vida

media de la carga bacteriana) después de dos años de almacenaje en la misma a 25° C. Las tabletas obtenidas con las formulaciones de acuerdo con la invención tienen un grosor de aproximadamente 7.7 mm en el caso de tabletas con un alto grado de dureza y aproximadamente 8.4 mm en el caso de tabletas con un bajo grado de dureza.

En la tabla 3, la estabilidad se expresa como la vida media del componente probiótico de la formulación, es decir, el tiempo que pasa antes de que el conteo de células viables inicial llegue a la mitad.

Se mide lo siguiente:

(1) Número de células viables 1×10^9 CFU/gr de polvo esperadas en tiempo cero.

(2) Número de células viables 1×10^9 CFU/gr de polvo encontradas en tiempo cero.

(3) Porcentaje de mortalidad debido a compresión.

(4) Número de células viables 1×10^9 CFU/tableta después de dos años a 25° C.

(5) Vida media en días.

La información anterior obtenida al evaluar el número de bacteria probiótica presente en la composición en polvo y en la composición después de la compresión por medio del método de conteo de placa viable, de acuerdo con métodos conocidos para personas capacitadas en la técnica.

En el caso de la composición en polvo, una cantidad que comprende de 1 a 4 gramos de muestra se resuspendió en un volumen adecuado de un medio líquido estéril, generalmente 0.85 % de una solución salina de cloruro de sodio, a la cual se agrega peptona bacteriológica en una proporción de

1 gr/litro.

Después de la disolución de un polvo y la posterior homogenización con un instrumento conducido por un pistón adecuado, el número de células/ml disminuye por medio de disoluciones seriales base 10 posteriores.

5 En la práctica, 1 ml de la disolución más concentrada se transfiere cada vez, por medio de una pipeta estéril, en 9 ml de diluyente; esta operación se lleva a cabo un número de veces que es suficiente para proporcionar la cantidad de microorganismos presentes por ml de diluyente a un número que comprende de 10 a 300, de modo que seguido a la transferencia en una placa de Petri y la
10 agregación de un medio de cultivo agarizado adecuado, forman colonias separados y por lo tanto contables.

En el caso de las tabletas, se observa un protocolo que proporciona rompimiento anterior de tres a cinco tabletas y continuidad del análisis como se describe anteriormente para la composición en polvo.

15 La información experimental demuestra una mortalidad baja tanto en tabletas con un alto grado de dureza (aproximadamente 16.4 % de la población inicial) como en aquellas con un bajo grado de dureza (aproximadamente 8.2 % de la población inicial). Otro aspecto favorable de la composición de la presente invención es la estabilidad mejorada, con el tiempo,
20 de los microorganismos probióticos (componente probiótico) presentes en la misma comparados con la estabilidad común de una formulación de la técnica anterior. Esta ventaja se debe al uso de una mezcla que contiene [celulosa microcristalina:arabinogalactano] en una proporción por peso que preferiblemente comprende de 1:1 a 3:1. Esta mezcla es capaz de limitar en gran manera el daño
25 mecánico causado a las células bacterianas probióticas por el paso de

compresión y permite que las tabletas se obtengan sin problemas de limitación.

El Solicitante ha encontrado que las vidas medias del componente probiótico en la composición en polvo y en las tabletas de dureza variable fabricadas con una formulación de acuerdo con la invención son muy similares, lo que demuestra el hecho de que los componentes tecnológicos usados son capaces de minimizar el daño mecánico causado por el paso de compresión.

Favorablemente, las tabletas de acuerdo con la invención muestran una alta tasa de supervivencia de los microorganismos probióticos aún después del paso de compresión.

Otro aspecto favorable es la capacidad de liberar dióxido de carbono mientras se desintegra la tableta, lo que deriva en la creación de un ambiente anaeróbico o microaerofílico particularmente favorable para la colonización vaginal por los probióticos usados.

La efervescencia además es capaz de asegurar una distribución adecuada y homogénea del ingrediente activo de probiótico en el ambiente vaginal al aumentar la efectividad de colonización.

Las composiciones de la presente invención hacen posible obtener tabletas que contienen microorganismos probióticos que son efectivos y estables con el tiempo, incluso a temperaturas que no son de refrigeración, ya que los componentes que forman la composición se han escogido y seleccionado con el objetivo de disminuir la mortalidad por mezcla y la mortalidad por la compresión sin perjudicar la cohesión del polvo. Por esta razón, la composición de la presente invención, preferiblemente en la forma de una tableta, no contiene ni ácido adípico ni ácido ascórbico, la cantidad de sal del anión de carbonato o bicarbonato presente es menor a 15 % por peso, relativo al peso total de la

composición, y se usa una mezcla de celulosa microcristalina y arabinogalactano en lugar de almidón de maíz.

El Solicitante llegó a estos resultados al empezar desde una composición que demostró ser inadecuada (tabla 4).

5 La composición de la tabla 4 muestra: 80.8 % de mortalidad por mezcla, 40.5 % de mortalidad por compresión y una mortalidad general (mezcla + compresión) de 88.6 %.

10 La composición de la tabla 4 muestra mortalidad ya marcada en el nivel de polvo, antes de la compresión. El pH de disolución (en salina en una proporción de 1:10) no es un problema, ya que es igual a 5.22 para la primera formulación y 5.53 para la segunda.

15 Se encontró que el ácido adípico es tóxico. Pero esta toxicidad cuenta para sólo cierta porción de la mortalidad observada (aproximadamente 60 % de la mortalidad total). Se encontró que el ácido ascórbico es tóxico, pero esta toxicidad cuenta para otra porción de la mortalidad. Retirar el ácido ascórbico de la composición de la tabla 4 disminuye la mortalidad de 73.8 a 26.7 %. EL ácido adípico en sí mismo es tóxico en cualquier caso (45.8 % con pH 4.24); su toxicidad parece aumentar en la presencia de ácido ascórbico. El ácido ascórbico por lo tanto parece un sinérgico de toxicidad con el de ácido adípico.

20 Sin embargo, es importante notar que la suma de la toxicidad debido a ácido adípico y ácido ascórbico no pertenece a la mortalidad general observada.

25 Por esta razón, el Solicitante investigo la presencia de otros componentes capaces de tener un efecto tóxico con el objetivo de justificar la toxicidad total observada en la composición de la tabla 4.

Por lo tanto, algún otro componente (además del pH, que ya se consideró) debe justificar la toxicidad restante de la misma manera que el ácido adípico y ascórbico.

5 Se descubrió que un grado de mortalidad se debe a presión osmótica, debido al bicarbonato presente en cantidad excesiva. Esta mortalidad reveló ser igual a aproximadamente 20 %. El ácido adípico, ácido ascórbico y los efectos osmóticos mediados por bicarbonato son responsables por la toxicidad observada. El bicarbonato en sí mismo no es tóxico: se vuelve tóxico por el efecto osmótico.

10 Por lo tanto, una composición (tabla 5) se preparó sin ácido adípico y ácido ascórbico y con una cantidad de anión de bicarbonato (p. ej., bicarbonato de sodio) menor a 15 % por peso, relativo al peso total de la composición.

15 Por ejemplo, 84 mg de bicarbonato de sodio constituyen 1 milimol y el CO₂ que se libera ocupa un volumen total de 25.4 ml a 37° C y bajo presión atmosférica. La cantidad de ácido cítrico se escogió de tal manera que asegura liberación completa de CO₂ del bicarbonato de sodio con valores pH observados después de la disolución de tableta.

La composición de la tabla 5 muestra problemas cuando se sujeta a un paso de compresión para preparar las tabletas.

20 El polvo (tabla 5) muestra propiedades de cohesión pobres debido al uso de almidón de maíz en una formulación con bajo contenido de humedad. Todas las salidas de tabletas por la máquina de compresión se taparon aún antes de pasar a través del desempolvador.

25 Después de esta prueba de compresión, el Solicitante procedió a reemplazar el almidón de maíz con una mezcla que contiene [celulosa

microcristalina: arabinogalactano] en una proporción por peso que comprende preferiblemente de 1:1 a 3:1.

5

10

15

20

25

Tabla 1

Cepa seleccionada	Número de depósito	Fecha de depósito	Depositador
<i>Lactobacillus salivarius</i> CRL 1328	DSM 24441	04.01.2011	Probiotical SpA (bajo licencia de Cerela)
<i>Lactobacillus paracasei</i> CRL 1289	DSM 24440	04.01.2011	Probiotical SpA (bajo licencia de Cerela)
<i>Lactobacillus gasseri</i> CRL 1259	DSM 24512	25.01.2011	Probiotical SpA (bajo licencia de Cerela)
<i>Lactobacillus crispatus</i> CRL 1251	DSM 24438	04.01.2011	Probiotical SpA (bajo licencia de Cerela)
<i>Lactobacillus crispatus</i> CRL 1266	DSM 24439	04.01.2011	Probiotical SpA (bajo licencia de Cerela)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CRL 1294	DSM 24513	25.01.2011	Probiotical SpA (bajo licencia de Cerela)
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 5	CNCM I-789	21.07.1988	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 10	DSM 19187	20.03.2007	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 09	DSM 18298	24.05.2006	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus fermentum</i> LF 11	DSM 19188	20.03.2007	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus paracasei</i> LPC 00	LMG P-21380	31.01.2002	Probiotical SpA

Tabla 1 continuación

<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 01	LMG P-21021	16.10.2001	Laboratorio Microbiológico Grana Provolone SRL
<i>Lactobacillus plantarum</i> LP 02	LMG P-21020	16.10.2001	Laboratorio Microbiológico Grana Provolone SRL
<i>Lactobacillus pentosus</i> LPS 01	DSM 21980	14.11.2008	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 02	DSM 21717	06.08.2008	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR 04	DSM 16605	20.07.2004	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR 05	DSM 19739	27.09.2007	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR 06	DSM 21981	14.11.2008	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus plantarum</i> LPC 08	DSM 21718	06.08.2008	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> LDD 01 (MB 386)	DSM 22106	10.12.2008	Probiotical SpA (Steve Jones srl)
<i>Lactobacillus reuteri</i>	DSM 17938		BioGaia
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 01	DSM 23877	05.08.2010	Probiotical SpA

<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 02	DSM 23878	05.08.2010	Probiotical SpA
-------------------------------------	-----------	------------	-----------------

Tabla 1 continuación

<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 03	DSM 23879	05.08.2010	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE 04	DSM 23880	05.08.2010	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus salivarius</i> LS03	DSM 22776	23.07.2009	Probiotical SpA
<i>Lactobacillus plantarum</i> PR ci	LMG P-21022	16.10.2001	Laboratorio Microbiológico Grana Provolone SRL
<i>Lactobacillus plantarum</i> 776/2 hi	LMG P-21023	16.10.2001	Laboratorio Microbiológico Grana Provolone SRL
<i>Lactobacillus pentosus</i> 9/1 ei	LMG P-21019	16.10.2001	Laboratorio Microbiológico Grana Provolone SRL

Tabla 2

Composición	mg/tableta
Cepas bacterianas: <i>L. paracasei</i> LPC 00, <i>L. acidophilus</i> LA 02 y <i>L. salivarius</i> CRL 1328 con una concentración que comprende de 20 a 100 x 10 ⁹ CFU/gr	58
Fructo-oligosacáridos (FOS)	327
Arabinogalactano	250
Celulosa microcristalina	270
Calcio hidrógeno fosfato anhidro	95
Mezcla de glicéridos	65
Ácido cítrico	64
Bicarbonato de sodio	56
Fibra dietética insoluble	43
Palmitato de sacarosa	26
Dióxido de silicona	26
Estearato de magnesio	20
TOTAL (1 tableta)	1,300

Tabla 3

		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Formulación Tabla 2	polvo	5.9	6.1	/	1.3	327
	tabletas c/bajo grado de dureza (5-6 kp)	/	5.6	8.2	1.2	328
	tabletas c/alto grado de dureza (10-12 kp)	/	5.1	16.4	1	292

Tabla 4: Composición inadecuada

Composición	mg/ tableta
Cepas bacterianas: (<i>L. paracasei</i> LPC 00, <i>L. acidophilus</i> LA 02, <i>L. paracasei</i> CRL 1289 con una concentración que comprende de 20 a 100x10 ⁹ /gr)	291
Almidón de maíz	335
Ácido adípico	268
Bicarbonato de sodio	210
Ácido ascórbico	100
Estearato de magnesio	42
Lactosa anhidra	34
Ácido esteárico	12
Dióxido de silicona	8
TOTAL: (1 tableta)	1,300

Tabla 5: Composición de 1,300 mg

Composición	mg/ tableta
Cepas bacterianas: (<i>L. paracasei</i> LPC 00, <i>L. acidophilus</i> LA 02, <i>L. paracasei</i> CRL 1328 con una concentración que comprende de 20 a 10 ⁹ /gr)	199
Arabinogalactano	300
Galacto-oligosacáridos (GOS)	315
Almidón de maíz	315
Fibra dietética insoluble	43
Ácido cítrico	38
Estearato de magnesio	34
Bicarbonato de sodio	28
Dióxido de silicona	18
Ácido esteárico	10
TOTAL: (1 tableta)	1,300

REIVINDICACIONES

1. Una composición efervescente en forma sólida caracterizada porque comprende:

5 - un sistema a base de ácido que comprende un ácido orgánico y una sal del anión de carbonato y/o bicarbonato; dicha sal está presente en una cantidad que comprende de 1 a 15 % por peso, relativo al peso total de la composición,

10 - una mezcla que comprende celulosa microcristalina y arabinogalactano,

15 - por lo menos una cepa bacteriana probiótica que tiene la capacidad de disminuir y/o eliminar la presencia de agentes patógenos seleccionados del grupo que comprende: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Herpes simplex* y *Haemophilus ducreyi*,

tal composición es para uso en aplicaciones vaginales para el tratamiento de infecciones vaginales.

20 2. La composición para uso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición está en forma de una tableta, óvulo, pastilla o granulados.

25 3. La composición para uso de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido láctico y mezclas de los mismos; preferiblemente, el ácido orgánico es

ácido cítrico.

4. La composición para uso de conformidad con cualquier reivindicación de la 1 a la 3, caracterizada porque la sal del anión de carbonato y/o bicarbonato se selecciona del grupo que consiste en: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, carbonato de glicina de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, lactato de sodio, lactato de potasio, lactato carbonato y mezclas de los mismos; preferiblemente, es una sal del anión de bicarbonato.

5. La composición para uso de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la sal del anión de carbonato y/o bicarbonato está presente en una cantidad que comprende de 3 a 13 % por peso, relativo al total de peso de la composición; preferiblemente, se comprende de 4 a 12 % por peso, relativo al total de peso de la composición; aún más preferiblemente, en una cantidad que comprende de 5 a 10 % por peso, relativo al total de peso de la composición.

6. La composición para uso de conformidad con cualquier reivindicación de la 1 a la 5, caracterizada porque el sistema a base de ácido consiste en bicarbonato de sodio y ácido cítrico, y donde el bicarbonato de sodio está presente en una cantidad que comprende de 3 a 13 % por peso, relativo al total de peso de la composición; preferiblemente, se comprende de 4 a 12 % por peso, relativo al total de peso de la composición; aún más preferiblemente, en una cantidad que comprende de 5 a 10 % por peso, relativo al total de peso de la composición.

7. La composición para uso de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada porque la celulosa microcristalina y el arabinogalactano están presentes en una proporción por peso que comprende de 1:1 a 3:1.

8. La composición para uso de conformidad con cualquier
5 reivindicación de la 1 a la 7, caracterizada porque por lo menos una cepa bacteriana probiótica pertenece a por lo menos una especie seleccionada del grupo que consiste en: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus casei ssp. paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. delbrueckii*, *Lactobacillus fermentum*,
10 *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium catenulatum* o *Bifidobacterium infantis*; la por lo menos una cepa bacteriana se selecciona preferiblemente de entre : *Lactobacillus salivarius* CRL
15 1328, *Lactobacillus paracasei* CRL 1289, *Lactobacillus gasseri* CRL 1259, *Lactobacillus crispatus* CRL 1251, *Lactobacillus crispatus* CRL 1266, *Lactobacillus acidophilus* CRL 1294, *Lactobacillus paracasei* LPC 00, *Lactobacillus plantarum* LP 02 y *Lactobacillus fermentum* LF 10.

20 9. La composición para uso de conformidad con cualquier reivindicación de la 1 a la 8, caracterizada porque la composición es para el tratamiento de vaginitis, vaginosis, candidiasis, gonorrea, herpes y úlcera venérea.

25 10. Una tableta efervescente en forma sólida caracterizada porque comprende:

- un sistema a base de ácido que comprende bicarbonato de sodio y ácido cítrico; el bicarbonato está presente en una cantidad de 1 a 15 % por peso, relativo al peso total de la composición,

5 - una mezcla que comprende celulosa microcristalina y arabinogalactano en una proporción por peso que comprende de 1:1 a 3:1,

10 - por lo menos una cepa bacteriana probiótica que tiene la capacidad de disminuir y/o eliminar la presencia de agentes patógenos seleccionados del grupo que comprende: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Herpes simplex* y *Haemophilus ducreyi*, la composición se usa en aplicaciones vaginales para el tratamiento de infecciones vaginales.

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se relaciona con una composición efervescente en forma sólida para uso en aplicaciones vaginales para el tratamiento de infecciones vaginales.

5

10

15

20

25

39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

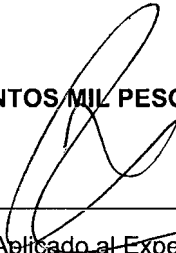
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0074464
		Bogotá D.C., Julio 26 de 2013 - 12:13:57

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250260	26/07/2013	13.217.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-187466-00000-0000
Fecha: 2013-08-06 16:46:05 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

0020: 20422- 841-001-3

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) PROBIOTICAL S.P.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	MI2011A000107	2011/01/28	IT
	MI2011A000316	2011/03/01	IT
		(72) Inventor(es) GIOVANNI MOGNA Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/08/28		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/08/02
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/01/24		N° publicación: WO 2012/101500 A1
	No. de solicitud PCT/IB2012/000095		
(54) Título: COMPOSICIÓN EFERVESCENTE EN FORMA SÓLIDA PARA USO EN APLICACIONES VAGINALES PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES VAGINALES			

Resumen:

La presente invención se relaciona con una composición efervescente en forma sólida para uso en aplicaciones vaginales para el tratamiento de infecciones vaginales.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-187466-00000-0000

Fecha: 2013-08-06 16:46:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40