

304917



1. 1964

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In-  
vención que, por veinte años, se solicita para España y sus  
Colonias, a favor de las firmas " SOCIETE D'ETUDES ET D'A--  
PPLICATIONS BIOCHIMIQUES " y " LABORATOIRE D'ANALYSES ET DE  
RECHERCHES BIOLOGIQUES MAUVERNAY - CENTRE EUROPEEN DE RE---  
CHERCHES MAUVERNAY (C.E.R.M.) ", de nacionalidad francesa,  
residentes en Francia, 30 Rue de Versailles à JOUY-EN-JOSAS  
(S. & O.), la primera, y RIOM (Fuy-de-dôme), la segunda, -  
con prioridad de la Patente Inglesa nº 40635/63, de fecha -  
15 de Octubre de 1963, -----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS COMPOSICIONES  
MEDICAMENTOSAS PARA LA REGENERACION DE LA MICROFLORA IN--  
TESTINAL "

=====

Es sabido que la microflora intestinal desempeña un pa--



30 4917

pel esencial en el mantenimiento de los equilibrios biológicos del sistema digestivo humano (véase en particular: R. -  
DUBOS, Action of Normal Digestive Flora on the Organism, -  
5 Concours Med. 85:1363, 2 de marzo de 1963, y W. GRANZ, In--  
fluence of the Intestinal Flora on the Growth of Mice, Nutr.  
Rev. 19.12, 4 de enero de 1961). Ahora bien, ocurre con -  
frecuencia, después de trastornos fisiológicos y metabóli--  
cos, así como después de ciertos tratamientos terapéuticos,  
10 en particular por antibióticos, que se produzca una altera-  
ción cualitativa y cuantitativa de la microflora en cues---  
tión.

Los desequilibrios que entonces se producen se traducen,  
entre otras cosas, en una perturbación de los procesos di--  
15 gestivos, ya que las enzimas segregadas por los microorga--  
nismos intestinales desempeñan un papel importante en la -  
transformación de los alimentos a nivel intestinal; además,  
estos mismos microorganismos producen por síntesis cierto -  
número de cofactores metabólicos y de vitaminas que inter--  
20 vienen también en el metabolismo humano y que son necesaa---  
rios para el equilibrio fisiológico.

Por otra parte, los desequilibrios microbiológicos conse-  
cutivos a ciertas enfermedades o a ciertos tratamientos tie-  
nen como consecuencia una proliferación excesiva de ciertas  
25 levaduras patógenas, como por ejemplo la Candida albicans,  
proliferación que, en algunos casos, puede llegar a ser mor-  
tal.

Por consiguiente, para restablecer el equilibrio de la mi-  
croflora intestinal cuando éste se encuentra perturbado, ha-  
30 bía que aportarle al organismo unos microorganismos huéspe-  
des saprofiticos normales del intestino humano, a cuyo efec-  
to se ha propuesto ya cierto número de soluciones.



35

En general, se ha propuesto restaurar la microflora intestinal mediante lactobacilos, levaduras saprofiticas y bacilos esporulados.

Las soluciones así propuestas no han sido nunca enteramente satisfactorias. En efecto, no se satisfacían simultáneamente varias condiciones necesarias.

40

- En primer lugar, los distintos microorganismos propuestos existen normalmente en la microflora intestinal normal, pero cada uno de ellos, o incluso cada grupo de dichos microorganismos, no constituye sino uno de los elementos de esta última considerada en su conjunto, por lo cual estos microorganismos, por sí solos, no pueden desempeñar todas las funciones que son de esperar de esta microflora intestinal, considerada en su conjunto.

45

50

- En segundo lugar, estos microorganismos o grupos de microorganismos no son antagonistas de las levaduras patógenas del tipo de la Candida mencionada, por lo cual son incapaces de oponerse a una proliferación excesiva de dichas levaduras, con las consecuencias nefastas que ello implica.

55

- En tercer lugar, estos microorganismos no habían sido elegidos hasta aquí entre los representantes de la microflora intestinal capaces de segregar la mayor cantidad posible de enzimas.

60

- Por fin, estos microorganismos no eran siempre suficientemente resistentes a los antibióticos corrientes, y en particular a las tetraciclinas, y en estas condiciones, como la nueva siembra intestinal tiene que verificarse con frecuencia durante o después de un tratamiento por los antibióticos, el papel de estos microorganismos no podía ser sino efímero o ilusorio, ya que desaparecían rápidamente bajo la influencia de dichos antibióticos.

30 4917



70

La invención, por el contrario, aporta por primera vez - una solución enteramente satisfactoria de este problema de nueva siembra, y ello gracias a nuevas composiciones bacterianas que presentan el conjunto de las características siguientes:

75

1. Dichas combinaciones están constituidas por microorganismos pertenecientes a los grupos más importantes y más representativos de la microflora intestinal normal, de modo que permiten el restablecimiento, de una manera verdaderamente fisiológica, del equilibrio de dicha microflora cuando éste es alterada por una razón cualquiera, de orden terapéutico (tratamiento por antibióticos, por sulfamidas u otros productos medicamentosos) o patológicos. Los microorganismos así seleccionados son elegidos partiendo de cepas procedentes de la microflora intestinal normal, de modo que una vez administrados, pueden seguir viviendo en el intestino, por estar adaptados a las condiciones de este último, pudiendo entonces desempeñar el papel normal de dicha microflora.

80

85

90

2. Estos microorganismos son elegidos además entre los antagonistas de las levaduras patógenas, permitiendo así impedir en condiciones naturales, por su especial metabolismo toda proliferación excesiva de las levaduras patógenas, y en particular de las Candida.

95

3. Estos microorganismos son asimismo elegidos entre los que presentan una resistencia particular a los antibióticos y especialmente, aunque no de manera limitativa, a la penicilina y a sus derivados, a las tetraciclinas, a la eritromicina, a la espiromicina, a la oleandomicina, a la estreptomycinina, al cloranfenicol, a la aureomicina, a la terramicina y similares.



100 Estas tres características son esenciales para las compo-  
siciones según la invención, siendo además muy deseable el  
que estas composiciones presenten además una de las otras -  
dos características siguientes, y preferiblemente ambas:

105 4. Estos microorganismos son elegidos asimismo entre los  
que tienen la propiedad de segregar las principales enzimas  
susceptibles de intervenir en el proceso digestivo, y en -  
particular amilasas, proteasas y eventualmente lipasas.

110 5. Por fin, estos microorganismos han sido elegidos ade-  
más entre los que poseen la propiedad de poder proliferar -  
en presencia de sales biliares y, en estas condiciones, de  
tener un metabolismo normal, en particular en lo que con---  
cierne a la secreción de las enzimas. Esta propiedad suple  
mentaria no había sido buscada nunca hasta aquí, a pesar de  
ser muy importante, ya que, en las condiciones normales, -  
115 los microorganismos del intestino se encuentran en presen--  
cia de la secreción biliar, introduciéndose en algunos ca--  
sos en la terapéutica sales biliares, de modo que es esen--  
cial que estos productos no interfieran con los microorga--  
nismos que constituyen las composiciones según la invención.

120 La realización de tales composiciones, exactamente adap-  
tadas al papel que se les exige, ha sido posible gracias al  
descubrimiento de las propiedades respectivas de sus compo--  
nentes en los distintos campos anteriormente enumerados, -  
que eran desconocidas hasta ahora. En efecto, según la li-  
125 teratura (por ejemplo: "Principles of Bacteriology and Immu-  
nity" por Topley y Wilson; "Traité de Systématique Bacté---  
rienne" por A.R. Prévot; "Manual of Determinative Bacterio-  
logy" por Bergey, etc.), se desprende del estudio de las ca-  
racterísticas conocidas de estos componentes que, entre di-  
130 chos distintos microorganismos, ninguno era conocido como -



334017

antagonista de las levaduras patógenas del tubo digestivo, ni por segregar enzimas digestivas en cantidad importante, ni, por fin, por ser resistente a los antibióticos.

135

Ahora bien, se ha comprobado que el conjunto de las condiciones enumeradas anteriormente es satisfecho por las asociaciones de tres tipos de microorganismos, es decir: una cepa de Lactobacillus brevis, una cepa de Aerobacter aerogenes y una cepa de Bacillus subtilis.

140

La invención concierne, pues, a título de nuevas composiciones medicamentosas destinadas a una nueva siembra de la microflora intestinal en los casos en los que el equilibrio de esta última resulta perturbado por una razón patológica o terapéutica, a asociaciones de cepas bacterianas que responden esencialmente a las tres primeras características anteriormente mencionadas, es decir la pertenencia a la microflora saprofítica del intestino humano normal, el antagonismo frente a las levaduras patógenas y la resistencia a los antibióticos, y preferiblemente también a las dos otras características mencionadas, es decir la aptitud a secretar enzimas y a proliferar en presencia de productos biliares.

145

150

Aún cuando el número de componentes de estas asociaciones puede ser uno cualquiera, ya que los mismos satisfacen las características anteriores que definen estas composiciones, según un modo preferido de realización estas composiciones comprenden tres componentes, es decir: una cepa de Lactobacillus brevis, una cepa de Aerobacter aerogenes, una cepa de Bacillus subtilis.

155

150

Dichas cepas son numerosas, pero pueden identificarse fácilmente por su morfología y sus caracteres bioquímicos preferenciales.

Así, según otros modos de realización de la invención, -



30 4917

estos gérmenes podrán ser sustituidos por completo o en parte por otros microorganismos de caracteres similares, como los mencionados en la Tabla siguiente:

165	Bacillus subtilis	Aerobacter aerogenes	Lactobacillus brevis
	Bacillus mesentericus	Escherichia coli	Lactobacillus bifidus
170	Bacillus pumilus	Escherichia intermedium	Lactobacillus acidophilus
	Bacillus megatherium	Pseudomonas fluorescens migula	

Las tres cepas seleccionadas son tomadas en la microflora intestinal normal y son susceptibles de proliferar normalmente en presencia de productos biliares. El Lactobacillus asegura principalmente la resistencia a los antibióticos (siendo también resistentes las otras dos cepas, y más especialmente el Aerobacter, aunque en grado inferior); el Bacillus asegura la producción de enzimas (siendo también productora de ellas, aunque en grado menor, las otras dos cepas), y el Aerobacter asegura el antagonismo frente a las levaduras patógenas (siendo también antagonistas las otras dos cepas, y especialmente el Lactobacillus, aunque en grado menor).

Conviene notar que, como ciertas cepas no poseen inicialmente una resistencia suficiente frente a ciertos antibióticos, se ha puesto a punto, según la invención, un método de adaptación de tales cepas a los antibióticos. Este método es el siguiente:

En un tubo que contiene el medio de cultivo, se introduce una pequeña dosis del antibiótico considerado y se siembra con la cepa que se quiere adaptar. Una vez que ésta ha alcanzado la fase logarítmica de crecimiento, se pone el



195 cultivo en un segundo tubo que contiene el mismo antibiótico, así como una dosis igualmente pequeña de un segundo antibiótico. Se hace a continuación una serie de pasajes -- efectuados de la misma manera, añadiendo cada vez otro antibiótico. Los antibióticos empleados son los siguientes:

	Penicilina	2 U.O. y 20 U.O.
200	Estreptomina	20 mcg y 100 mcg
	Cloranfenicol	30 mcg y 100 mcg
	Eritromicina	6 mcg y 100 mcg
	Tetraciclina	5 mcg y 100 mcg

205 Cuando los cinco antibióticos han sido utilizados en las pequeñas dosis anteriores, se sustituyen progresivamente -- con las grandes dosis anteriormente mencionadas, conservándolos siempre juntos. Los últimos pasajes son efectuados -- en presencia de tres dosis fuertes de cada uno de los cinco antibióticos simultáneamente. Entonces, las cepas son vuel-  
210 tas a sembrar sobre gelosa y controladas en su resistencia adquirida.

Para valorar la resistencia a los antibióticos de las -- tres cepas elegidas y del producto según la invención, se -- ha seguido la técnica de la medición de la antibiorresisten-  
215 cia tal como ha sido definida en la Segunda Reunión Internacional de Estandarización Inmunológica (Roma, 1956).

El minimum exigido por la Reunión de Roma para que una -- cepa pueda ser considerada antibiorresistente es conocido -- por la literatura, dándose a continuación, a título compara-  
220 tivo, las resistencias presentadas por la composición según la invención en presencia de distintas concentraciones de -- los antibióticos más corrientes:

	Penicilina	5 U/ml : crecimiento 100%
		10 U/ml : crecimiento 100%
225	Cloranfenicol	50 mcg/ml : crecimiento 90%
		100 mcg/ml : crecimiento 75%

30 4917



	Estreptomocina	500 mcg/ml : crecimiento 90%
		1000 mcg/ml : crecimiento 70%
230	Neomicina	500 mcg/ml : crecimiento 90%
		1000 mcg/ml : crecimiento 75%
	Tetraciclina	50 mcg/ml : crecimiento 90%
		100 mcg/ml : crecimiento 70%
	Terramicina	50 mcg/ml : crecimiento 100%
		100 mcg/ml : crecimiento 85%
235	Eritromicina	10 mcg/ml : crecimiento 100%
		20 mcg/ml : crecimiento 100%
		50 mcg/ml : crecimiento 100%
		100 mcg/ml : crecimiento 100%
240	Aureomicina	50 mcg/ml : crecimiento 95%
		100 mcg/ml : crecimiento 75%

Asimismo, ha sido posible mejorar el antagonismo de los microorganismos frente a las levaduras patógenas, por ejemplo en el caso típico de la *Candida albicans*. El método seguido para ello es el siguiente:

- Se prepara una serie de tubos, cada uno de los cuales contiene 10 ml de un medio de cultivo concebido de modo que asegure un crecimiento normal de la levadura patógena y de los microorganismos estudiados. Por ejemplo, se emplea un medio de Reading modificado de la siguiente manera:

	Glucosa amasada	10 g
	Extracto de carne	5 g
	Peptona pancreática	10 g
	Extracto de levadura	3 g
255	Acetato de sodio	1 g
	pH 6,8	

- En un tubo de este medio, se siembran simultáneamente la levadura patógena y uno de los gérmenes elegidos. Se calcula la siembra de modo que el número de las levaduras y de las bacterias sea sensiblemente el mismo al empezar. Se agita y se mete en estufa a 37°.

- Al cabo de unas 24 horas de incubación, se traslada -

30 4917



265

con pipeta Pasteur a razón de 5 gotas el cultivo así obtenido a otro tubo de medio estéril. Se agita y se pone en estufa a 37°.

270

- A las 24 horas, se repite esta operación en las mismas condiciones y se continua los días siguientes, de ser ello necesario. Antes de cada traslado, se practica un exámen microscópico del cultivo. Una vez que las levaduras han desaparecido casi por completo en el cultivo examinado, se procede de la siguiente manera:

275

a) Como en las operaciones anteriores, se siembra un tubo de medio estéril con 5 gotas del cultivo de 24 horas.

b) pero se introduce también en este mismo tubo una cantidad equivalente de la levadura patógena para reproducir nuevamente las condiciones del comienzo del experimento.

280

- Cada 24 horas, se vuelve a empezar la misma serie de pasajes y de controles microscópicos que la primera vez. Este ciclo de operaciones es reanudado después de cada eliminación de las levaduras patógenas (eliminación que se verifica cada vez más rápidamente), hasta obtener 24 horas después de una siembra simultánea de los dos microorganismos, la desaparición total de las levaduras.

285

- Una vez que se considera que la adaptación de la cepa microbiana es suficiente, se emprende una serie de ensayos que tienen el fin de eliminar toda célula de levadura patógena que pudiera eventualmente subsistir. Para ello, se procede de la siguiente manera:

290

a) pasajes en serie de la cepa bacteriana a medios selectivos que no permiten el crecimiento de las levaduras.

b) cultivos por diluciones sucesivas en medio gelosado en cajas de Petri, para obtener colonias aisladas de la bacteria.



295

c) A partir de estas colonias aisladas, cultivos clónicos en medio gelosado.

d) Examen muy riguroso de los cultivos así obtenidos, para confirmar la eliminación completa de toda célula de levadura patógena.

300

Los resultados obtenidos, expresados en porcentaje de Cándida eliminadas, conseguidos a las 24 horas de la siembra de los gérmenes estudiados en un cultivo de Candida Albicans, son los siguientes:

305

Cepas	<u>B. subtilis</u>	<u>L. brevis</u>	<u>A. aerogenes</u>	Composición según la invención
%	30-50	30-60	70-100	90-100

Por fin, en la composición según la invención y en sus componentes individuales, se han estudiado las tres propiedades siguientes:

310

1) Tolerancia de las sales biliares y de la bilis, y resistencia a los jugos pancreáticos y gástricos.

2) Producción de enzimas.

3) Resistencia a las sulfamidas.

Las técnicas utilizadas han sido las siguientes:

315

1a) Tolerancia de las sales biliares:

Se emplean medios de cultivo que contienen sales biliares, en cajas de Petri para los medios gelosados y en tubos de ensayo para los medios líquidos. Por otra parte, se han preparado también gamas en tubos de medios líquidos de Reading y se han sembrado dichos tubos con 10 gotas de cultivo de 24 horas de cada microorganismo o de la composición.

320

Para la valoración de la resistencia a los jugos pancreáticos y a las secreciones gástricas, se opera de la misma manera.

2a) Producción de enzimas:

30 491 740



325

Se establecen cultivos en medios líquidos siguiendo las indicaciones de la literatura, para obtener indicaciones -  
cuantitativas del poder enzimático de los microorganismos y de la composición según la invención, y más especialmente -  
en lo que concierne a la proteasa y a la amilasa.

330

3º) Resistencia a las sulfamidas:

En un medio de Reading modificado, se preparan dosis diluidas de mitad en mitad a partir de 150 mg de carbetoxisulfaetiltiodiazol de 100mg de sulfameticina y de 100 mg de -  
sulfoguanidina. Se observa luego la influencia de estas -  
sulfamidas sobre el crecimiento de la composición según la invención por una parte, y de sus componentes individuales, por otra.

335

Se han obtenido los resultados siguientes:

1º) Tolerancia de las sales biliares:

340

El crecimiento de la composición según la invención es -  
satisfactorio, tanto en los medios gelosados como en los medios líquidos. El crecimiento de los componentes individuales es también satisfactorio.

345

Por el contrario, es también satisfactorio en el caso de la composición según la invención en presencia de las secreciones gástricas y pancreáticas, mientras que el crecimiento del B. subtilis es inhibido ligeramente por dichas secreciones y el del L. brevis es retrasado por ellas.

2º) Producción de enzimas:

350

En la Tabla siguiente, se indica la producción de enzimas obtenida respectivamente en cuatro días para la proteasa, y en siete días para la amilasa en U/ml.:

30 / 1 / 74 CC



Cepa	Proteasa	Amilasa
A. aerogenes	15	4,2
L. brevis	20	0,6
B. subtilis	80	7
Composición según la invención	80	7

360 3a) Resistencia a las sulfamidas:  
 Tanto en el caso de la composición según la invención como en el de los tres gérmenes considerados separadamente, el crecimiento no es prácticamente influido por la presencia de grandes concentraciones de sulfamidas (es decir, respectivamente, 15, 10 y 10 mg de las tres sulfamidas anteriormente indicadas).

370 Queda bien entendido que las proporciones respectivas de los tres microorganismos en las composiciones según la invención tendrán que estar equilibradas para evitar el desarrollo intempestivo de uno de ellos a expensas de los otros. En otras palabras, las composiciones deberán contener una mayor cantidad del microorganismo que tiene la menor velocidad de proliferación, y una cantidad menor de los microorganismos de mayor velocidad de proliferación. A título de ejemplos, pueden indicarse las combinaciones siguientes:

Lactobacillus brevis	Bacillus subtilis	Aerobacter aerogenes
0,50	0,25	0,25
0,60	0,20	0,20
0,60	0,30	0,10

380 Resulta pues que, gracias a la invención, se dispone por primera vez de una solución práctica y efectiva del problema de la reconstitución y del restablecimiento del equilibrio de la microflora intestinal, y, por tanto, del equili-

304817



385

brio fisiológico del individuo cuando esta microflora ha sido perturbada o alterada.

390

Las preparaciones según la invención podrán ser administradas en las formas más distintas. Prácticamente, recibirán preferiblemente la forma de un polvo liofilizado, y eventualmente aromatizado, presentado en forma de cápsulas, comprimidos o supositorios, dosificados para una administración de 100 a 400 mg de la composición cada 24 horas.

395

A título de ejemplo, se resumen a continuación los resultados clínicos obtenidos con una composición según la invención, consistente en una asociación en partes iguales de 3 gérmenes principales de la flora fisiológica, y precisamente:

- Un coliforme (Aerobacter aerogenes) )
- Un subtilis (B. subtilis) ) dosis: 50 mg
- Un lactobacilo (B. brevis buchneri) )

400

Los experimentos concernieron a 92 pacientes, lo cual permite sacar conclusiones estadísticamente válidas. Se han reconocido indicaciones de dos órdenes, es decir curativas y preventivas, según la clasificación de Cattani.

405

1) Indicaciones curativas:

- a) diarreas agudas,
  - de estación,
  - infecciosas,
  - por intoxicación alimenticia,
  - por antibioterapia.

410

- b) diarreas crónicas,
  - de origen duodenal (lamblias),
  - de origen neurógeno,
  - de origen cólico (restocolitis hemorr.)

colitis

30 4917



415

colitis post-amibianas  
sigmoiditis  
cáncer

- de origen senil.

c) dispepsias, gastralgias, vómitos,

420

d) estreñimiento.

2) Indicaciones preventivas:

La composición según la invención ha constituido el objeto de un tratamiento asociado a una antibioterapia masiva, prescrita por razones varias.

425

La posología utilizada ha sido en promedio de 2 gélulas de 50 mg cada 24 horas.

Los resultados apreciados han sido

430

- Excelentes, es decir superiores a los que se estaba acostumbrado a observar con los medicamentos habituales del mismo tipo, pero que no comprenden sino un sólo germen, tanto que sea un coliforme, un subtilis o un lactobacilo.

- Buenos, cuando los resultados son aproximadamente comparables con los obtenidos por las terapéuticas clásicas.

435

- Medianos, cuando los resultados no son sino parciales, o cuando el enfermo vuelve a recaer después de interrumpirse la terapéutica.

- Discutibles, cuando es difícil apreciar la acción del producto, aunque dicha acción haya sido probable.

- Nulos.

440

Utilizando esta escala de apreciación, puede resumirse como sigue los resultados obtenidos:

1) A títulos curativos:

445

- Excelentes 35,2%
- Buenos 35,2%
- Medianos 18,5%



- Discutibles 9,3%

- Mulos 1,8%

2) A título preventivo:

- Buenos 97,4%

450

- Discutibles 2,6%

Por lo tanto, dichos resultados son absolutamente notables y superiores a aquellos que los especialistas están acostumbrados a comprobar con las terapéuticas corrientes.

N O T A

455

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la Patente Inglesa nº 40635/63, de fecha 15 de Octubre de 1963, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

460

1a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS COMPOSICIONES MEDICAMENTOSAS PARA LA REGENERACION DE LA MICROFLORA INTESTINAL ", caracterizado por comprender la asociación de una cepa de Lactobacillus brevis, una cepa de Aerobacter aerogenes y una cepa de Bacillus subtilis.

465

2a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS COMPOSICIONES MEDICAMENTOSAS PARA LA REGENERACION DE LA MICROFLORA INTESTINAL ", según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que las proporciones respectivas de las tres cepas son las siguientes:

470

Lactobacillus brevis Bacillus subtilis Aerobacter aerogenes

0,50 0,25 0,25

0,60 0,20 0,20

0,60 0,30 0,10

475

3a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS COMPOSICIONES MEDICAMENTOSAS PARA LA REGENERACION DE LA MICROFLORA INTESTINAL ", según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que una cuando menos de las cepas está sus-



304917

tituída por un microorganismo de carácter similar, elegido en la Tabla siguiente:

	<u>Lactobacillus brevis</u>	<u>Bacillus subtilis</u>	<u>Aerobacter aerogenes</u>
480	Lactobacillus bifi- dus	Bacillus mesente- ricus	Escherichia coli
	Lactobacillus acido- philus	Bacillus pumilus	Escherichia interme- dium
485		Bacillus megathe- rium	Pseudomonas fluores- cens migula

490 4a.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS COMPO-  
SICIONES MEDICAMENTOSAS PARA LA REGENERACION DE LA MICROBIO-  
RA INTESTINAL ", según las reivindicaciones 1ª á 3ª, carac-  
terizado por encontrarse en forma de polvo liofilizado, pre-  
sentado en cápsulas, comprimidos o supositorios dosificados  
a razón de 50 mg o más, para la administración de 100 á 400  
mg de la composición cada 24 horas.

495 5a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el cual  
ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años,  
se solicita para España y sus Colonias, -----

p o r

500 " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS COMPOSICIONES  
MEDICAMENTOSAS PARA LA REGENERACION DE LA MICROFLORA IN--  
TESTINAL "

500 Todo conforme queda expresado en la presente Memoria des-  
criptiva, que consta de diez y siete hojas, escritas a má--  
quina por una sóla cara.

Madrid, 14 de Octubre de 1964.

P.A.,