

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 478**

51 Int. Cl.:

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 31/545 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09014964 .2**

96 Fecha de presentación: **02.12.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2338476**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2011**

54 Título: **Supositorio para la administración rectal, vaginal o uretral que contiene un probiótico, un antibiótico y un ácido graso insaturado no esterificado**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2012

73 Titular/es:
Heil, Bettina
Schönbrunnngasse P/2
8043 Graz, AT

72 Inventor/es:
Heil, Bettina

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Carlos

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).

ES 2 388 478 T3

DESCRIPCIÓN

Supositorio para la administración rectal, vaginal o uretral que contiene un probiótico, un antibiótico y un ácido graso insaturado no esterificado

Sector de la invención

La presente invención se refiere al sector de las formulaciones farmacéuticas, en particular a supositorios para la administración rectal, vaginal o uretral y a la utilización, como mínimo, de un ácido graso insaturado no esterificado para la preparación de un supositorio según la presente solicitud.

Antecedentes de la invención

En los humanos, el recto comprende, como mínimo, los últimos 12-19 cm del intestino grueso, y el epitelio rectal está formado por una capa única de células columnares o cúbicas y células caliciformes. Su área superficial es de aproximadamente 200-400 cm² y está altamente vascularizado. Este importante suministro de sangre comprende las venas rectal inferior y media, que están conectadas directamente a la circulación sistémica, y la vena rectal superior que está conectada al sistema portal. La vascularización rectal asegura la absorción, distribución y eficacia sistémica de los fármacos aplicados. Los fármacos administrados como supositorios en la parte inferior del recto se absorben por las venas inferior y media y circunvalan la eliminación hepática "de primer paso" de la vena porta que es responsable del metabolismo y la evacuación rápida de muchos fármacos administrados de forma oral (Bergogne-Bérézin y Bryskier, 1999).

Los antibióticos que pertenecen al grupo de compuestos antimicrobianos se utilizan ampliamente para tratar diversos tipos de infecciones causadas por microorganismos, que incluyen bacterias, hongos y protozoos. Los probióticos son conocidos por sus propiedades microbiológicas y se han utilizado para tratar infecciones de la mucosa gastrointestinal y vaginal. Los probióticos se utilizan actualmente en diversas indicaciones junto con antibióticos, en un intento de mejorar el efecto del antibiótico del propio tratamiento o bien para atenuar los efectos secundarios gastrointestinales principales asociados a menudo con la aplicación de antibióticos (D'Souza y otros, 2002).

Los probióticos se administran normalmente por vía oral. Los antibióticos se administran principalmente por vía oral o por vía parenteral, utilizándose esta última para antibióticos que no son biodisponibles o lo son escasamente por vía oral o cuando las situaciones clínicas requieren que se consigan en el cuerpo concentraciones de antibiótico rápidas o más elevadas.

El documento US2006/078616A da a conocer la utilización de ácido oleico como promotor de absorción, pero no menciona el aspecto "probiótico".

El documento GB2412317 A da a conocer una forma de dosificación sólida para la utilización vaginal que comprende metronidazol, y un probiótico. D4 no menciona la utilización de un ácido graso insaturado no esterificado.

Después de la administración rectal, el transporte pasivo es el mecanismo principal de absorción, es decir, la absorción es dependiente principalmente del peso molecular, la liposolubilidad y el grado de ionización de las moléculas. Dependiendo de su estructura química, los fármacos pueden cruzar la pared rectal más o menos mediante absorción a través de la célula epitelial o bien por medio de los empalmes estrechos que interconectan las células de la mucosa. La formulación farmacéutica que comprende el fármaco desempeña un papel principal en la absorción rectal y, por consiguiente, en la distribución sistémica de los fármacos administrados por medio de supositorios.

Por lo tanto, el problema que debe solucionarse es proporcionar una formulación farmacéutica con propiedades de resorción mejoradas para la administración mucosal de fármacos.

La solución a este problema se consigue proporcionando las realizaciones que se caracterizan en las reivindicaciones, y que se describen adicionalmente a continuación.

Características de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un supositorio para la administración rectal, vaginal o uretral que comprende, como mínimo, un probiótico, como mínimo, un antibiótico y, como mínimo, un ácido graso insaturado no esterificado.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a la utilización, como mínimo, de un ácido graso insaturado no esterificado para la preparación de un supositorio para la administración rectal, vaginal o uretral de un antibiótico y/o un probiótico, en el que se aumenta la resorción del antibiótico.

La presente invención quedará más clara a partir de los detalles que se dan a conocer en la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

5 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un supositorio para la administración rectal, vaginal o uretral que comprende, como mínimo, un probiótico, como mínimo, un antibiótico y, como mínimo, un ácido graso insaturado no esterificado, en el que el probiótico está dispuesto en forma retardada.

10 El término "supositorio", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una forma de aplicación mucosal, tal como los supositorios comunes así como las cápsulas y enemas rectales, es decir, soluciones y suspensiones. El término "ácido graso", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a ácidos monocarboxílicos alifáticos que incluyen cadenas con menos de 7 átomos de carbono, también denominados ácidos grasos de cadena corta, con 8 a 12 átomos de carbono, también denominados ácidos grasos de cadena media, y con más de 12 átomos de carbono, también denominados ácidos grasos de cadena larga. El término "ácido graso insaturado", tal como se
15 utiliza en el presente documento, se refiere a ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, y el término "ácido graso no esterificado" se refiere a ácidos grasos sin un residuo esterificado. El término "antibiótico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a compuestos antimicrobianos de origen natural, sintético y microbiano. El término "probiótico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a microorganismos vivos incluyendo también sus formas atenuadas, que confieren un beneficio para la salud en el huésped después de la
20 administración.

La forma de administración del supositorio, según la presente invención, proporciona una actividad sistémica del antibiótico y lleva los probióticos directamente a su localización diana, concretamente la flora en la mucosa rectal, vaginal o uretral. El supositorio evita los inconvenientes de la administración oral, tal como la náusea, el vómito y el
25 rechazo resultante de la ingesta, y da como resultado una aceptación elevada, especialmente en pediatría. Se puede aplicar aunque exista dificultad de tragado y conciencia y salva el efecto de primer paso de la vena porta del hígado.

El supositorio, según la presente invención, comprende una combinación de uno o más antibióticos y uno o más
30 probióticos en un solo supositorio. Los antibióticos tratan de forma eficaz infecciones por patógenos mortales, y los probióticos minimizan simultáneamente los efectos secundarios de los antibióticos, tales como síntomas gastrointestinales, restaurando la flora bacteriana fisiológica de la mucosa afectada por el antibiótico. Mediante los síntomas gastrointestinales reducidos, tales como diarrea o náusea, se aumenta la aceptación del paciente y la calidad de vida durante el tratamiento. Además, los probióticos no sólo restablecen la flora fisiológica, sino que son
35 útiles en la lucha contra infecciones de las superficies de las mucosas. Los probióticos inhiben el crecimiento de patógenos mediante mecanismos complementarios, tales como la producción de factores inhibidores, inhibición competitiva para nutrientes y espacio adecuado, y modificación del ambiente de la mucosa mediante la producción, por ejemplo, de H₂O₂, ácidos grasos orgánicos o volátiles. Mediante el supositorio, según la presente invención, se amplifican las acciones constitucionales de los probióticos y antibióticos. Por ejemplo, se reduce la posibilidad de
40 colonización de hongos al final del tratamiento con antibiótico, así como el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos. Por lo tanto, el probiótico mejora de forma sinérgica la eficacia de la terapia de antibióticos.

El supositorio según la presente invención comprende, además del antibiótico y probiótico en forma retardada, un ácido graso insaturado no esterificado en una sola formulación farmacéutica. El ácido graso en el supositorio de la
45 presente invención mejora la resorción de los antibióticos por la mucosa e incrementa la permeabilidad de las membranas celulares para los antibióticos. Esto significa 1) que los antibióticos circulan más rápido y el nivel eficaz en la circulación sistémica se alcanza en un periodo más corto, y 2) la capacidad de resorción de la mucosa se mejora. Por lo tanto, el supositorio según la presente invención permite reducir extremadamente la dosis aplicada de antibióticos, con lo que los efectos secundarios se minimizan enormemente y el organismo del paciente se ve menos
50 estresado por los antibióticos que catalizan.

Sin querer limitación por ninguna teoría, los presentes inventores creen que la resorción mucosal mejorada de los antibióticos del supositorio de la presente invención se atribuye a la naturaleza anfifílica del ácido graso insaturado no esterificado. Debido a esta naturaleza anfifílica, el ácido graso es capaz de difundirse pasivamente a través de las
55 membranas celulares para entrar en el citoplasma mucosal y el lumen del vaso sanguíneo. Durante esta difusión, el antibiótico se asocia con el ácido graso insaturado no esterificado y de este modo se lleva a la circulación sanguínea. El grado de saturación se puede modificar para fortalecer la asociación del ácido graso y el antibiótico. La longitud de la cadena de ácido graso se modifica para facilitar la permeación de la membrana calculando el equilibrio hidrofílico lipofílico (HFB) del ácido graso (Brezesinsky y Mögel, 1993).
60

El ácido graso insaturado no esterificado en el supositorio no sólo mejora la probabilidad de penetración mucosal del antibiótico sino que también es antimicrobiano, teniendo influencia en la adherencia de las bacterias a las superficies mucosales. Cuando se suplementa con ácidos grasos poliinsaturados libres, la hidrofobicidad de la mayor parte de los probióticos y bacterias patógenas tiende a disminuir, con lo cual se reduce la adherencia. Por lo tanto, los
65 ácidos grasos poliinsaturados libres inhiben el crecimiento de la mayor parte de cepas bacterianas sobre la mucosa del huésped. Una excepción es *Lactobacillus casei* Shirota, cuyo crecimiento se ve potenciado por concentraciones

bajas de ácido gamma-linolénico y ácido araquidónico.

Como probióticos se pueden utilizar diferentes organismos procariotas y eucariotas. En una realización preferente de la invención, el probiótico incluye *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, y *Enterococcus*, como preparación monovalente o bien multivalente combinando diferentes probióticos. Los probióticos preferentes son *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus graseri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces boulardii* y *Streptococcus thermophilus*, porque se evalúan para la prevención o el tratamiento de la diarrea asociada con la utilización del antibiótico y/o causada por *Clostridium difficile* sin ningún efecto adverso (Czerucka y otros, 2007; Hickson y otros, 2007; Vahjen y Männer, 2003). La cepa de *Bifidobacterium breve* Yakult es preferente, porque es resistente de forma natural al sulfato de estreptomina y muestra actividad antiinfecciosa contra *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en un modelo de infección por STEC de ratón mortal (Asahara y otros, 2004).

En una realización preferente adicional de la presente invención, el antibiótico comprende aminoglucósidos, amikacina, ampicilina, aureotidina, bacitracina, beta-lactama, cefalosporina, cloranfenicol, cloxacilina, cicloserina, dibekacina, eritromicina, fluoroquinolona, fradiomicina, ácido fusídico, gentamicina, gramacidina, kanamicina, kanendomicina, lipidomicina, antibiótico macrólido, metronidazol, ácido nalidíxico, neomicina, novobiocina, paromomicina, penicilina, antibiótico péptido, polimixina B, quinolona, rifampicina, espectinomicina, estreptomina, sisomicina, tetraciclina, tobramicina, vancomicina o una combinación de los mismos.

En una realización preferente adicional de la presente invención, el probiótico es resistente al antibiótico utilizado en el supositorio según la presente invención. Las combinaciones preferentes de antibiótico y probiótico resistente a antibiótico son:

- estreptomina combinada con *Bifidobacterium breve* cepa Yakult;

- gentamicina, kanamicina, neomicina, o estreptomina combinada con *Lactobacillus acidophilus* o *Bifidobacterium lactis*.

En una realización preferente de la presente invención, el ácido graso incluye un ácido oleico y/o un ácido graso poliinsaturado. El ácido graso poliinsaturado preferente es ácido gamma-linolénico, ácido linoleico, ácido graso omega-3, ácido graso omega-6, ácido araquidónico, o una combinación de los mismos. Los ácidos grasos poliinsaturados, así como el ácido oleico, ejercen un efecto antimicrobiano y muestran unas propiedades óptimas de permeación de la membrana para los antibióticos.

La realización más preferente de la presente invención es un supositorio que comprende 1) un antibiótico adecuado para tratar la infección respectiva, 2) una variante resistente a los antibióticos de *Lactobacillus casei* Shiota, 3) y ácido gamma-linolénico y/o ácido araquidónico. Esta realización es beneficiosa en el caso de que el ácido graso poliinsaturado no esterificado se libere simultáneamente con el probiótico, porque concentraciones bajas de ácido gamma-linolénico y/o ácido araquidónico estimulan el crecimiento de *Lactobacillus casei* Shiota.

En una realización preferente de la presente invención, el probiótico se suministra en forma retardada. El probiótico se separa del antibiótico y el ácido graso mediante un recubrimiento protector controlado en el tiempo de modo que el antibiótico se libera, en primer lugar, para entrar en la circulación sistémica para luchar contra la infección, y el probiótico se libera con un retraso para restablecer la flora bacteriana y actuar localmente en la mucosa. En la realización más preferente, el probiótico se libera poco antes del final del ciclo farmacocinético del antibiótico presente en el mismo supositorio. Si se utiliza una capa protectora entre el antibiótico y el probiótico en el supositorio, según la presente invención, no sólo se pueden utilizar probióticos resistentes a los antibióticos, sino también variantes no resistentes.

En una realización preferente de la presente invención, el supositorio comprende adicionalmente un agente antioxidante. El agente antioxidante estabiliza los componentes del supositorio y los protege frente a la oxidación y degradación.

En una realización más preferente, el agente antioxidante incluye imidazol, carnosina, anserina, carotinoide, ácido lipoico, tiol, tiopropionato, ácido tiopropiónico, compuesto de sulfoximina, ácido graso alfa-hidroxi, ácido alfa-hidroxi, agente quelante de metales, ácido fólico, quinona, vitamina C, tocoferol, retinoide, vitamina A, ácido rútico, alfa-glucosilrutina, ácido úrico, manosa, compuesto de zinc, selenio, estilbeno, un derivado de los mismos o una combinación de los mismos.

En la realización más preferente de la presente invención, el agente antioxidante es tocoferol, el cual protege la mucosa y optimiza la función de las células epiteliales. Por lo tanto, el tocoferol causa una anastasis rápida de la mucosa rectal, vaginal o uretral.

En otra realización preferente, el supositorio según la presente invención comprende adicionalmente una grasa neutra. Además de los ingredientes mencionados anteriormente, los siguientes ingredientes también se pueden

incluir en el supositorio según la presente invención, tal como se desee: agente colorante, hidratante, surfactante, espesante, estabilizante y conservante.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la utilización, como mínimo, de un ácido graso insaturado no esterificado para la preparación de un supositorio para la administración rectal, vaginal o uretral de un antibiótico y/o un probiótico, en el que se aumenta la resorción del antibiótico.

10 En especial, la presente invención se refiere a la utilización de un supositorio según la presente invención para la preparación de un supositorio, en el que se aumenta la resorción del supositorio, y en el que el supositorio se administra por vía rectal, vaginal o uretral.

15 El supositorio, según la presente invención, se utiliza para el tratamiento y/o prevención de todos los tipos de inflamaciones agudas y crónicas e infecciones bacterianas, especialmente en el tracto gastrointestinal, vaginal o uretral. Por ejemplo, el supositorio se utiliza para restablecer la flora mucosal y para tratar y/o prevenir enfermedades inflamatorias del intestino, tales como Colitis ulcerosa o Morbus Crohn, especialmente como profilaxis de recrudescencia, diarrea, estreñimiento, cistitis, colquitis, alergia o neurodermatitis. El supositorio de la presente invención se aplica preferentemente en pediatría y geriatría, en casos de mala conformidad con la aplicación oral o sensibilidad gástrica.

20 **Ejemplo de una formulación de supositorio**

Formulación de un supositorio para pediatría y niños de 1 g de peso o un supositorio para adultos de 2 g de peso:

25 - 25 mg de *Lactobacillus grasseri* y 25 mg de *Bifidobacterium longum*, recubiertos por una capa protectora dentro del núcleo de retardo del supositorio

- 30 mg de cefaclor/kg de peso corporal, 3 x día para infecciones ligeras/medias o 50 mg cefaclor/kg de peso corporal, 3 x día para infecciones graves

30 - 0,05 g de tocoferol

- 0,05 g de ácido linolénico

35 - Adeps neutralis: quantum satis

Referencias

Asahara T., Infect. Immun. 72(4): 2240-2247, 2004

40 Bergogne-Bérézin E., Bryskier A., J. Antimicrob. Chemother. 43: 177-185, 1999

Brezesinsky G., Mögel H. J., "Grenzflächen und Kolloide", publicado por Spektrum Heidelberg, 1993

45 Czerucka D. y otros, Aliment. Pharmacol. Ther. 26(6): 767-778, 2007

D'Souza A.L. y otros, BMJ 324 (7350): 1361, 2002

Hickson M. y otros, BMJ 335 (7610): 80, 2007

50 Vahjen W., Männer K., Arch. Anim. Nutri. 57 (3): 229-233, 2003

REIVINDICACIONES

1. Supositorio para la administración rectal, vaginal o uretral que comprende, como mínimo, un probiótico, como mínimo, un antibiótico y, como mínimo, un ácido graso insaturado no esterificado, en el que el probiótico se suministra en forma retardada.
5
2. Supositorio, según la reivindicación 1, en el que el probiótico se selecciona del grupo que comprende *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, y combinaciones de los mismos.
3. Supositorio, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el antibiótico se selecciona del grupo que comprende aminoglucósidos, amikacina, ampicilina, aureotidina, bacitracina, beta-lactama, cefalosporina, cloranfenicol, cloxacilina, cicloserina, dibekacina, eritromicina, fluoroquinolona, fradiomicina, ácido fusídico, gentamicina, gramacidina, kanamicina, kanendomicina, lipidomicina, antibiótico macrólido, metronidazol, ácido nalidíxico, neomicina, novobiocina, paromomicina, penicilina, antibiótico péptido, polimixina B, quinolona, rifampicina, espectinomomicina, estreptomomicina, sisomicina, tetraciclina, tobramicina, vancomicina o una combinación de los mismos.
10
15
4. Supositorio, según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido graso es ácido oleico.
5. Supositorio, según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido graso es un ácido graso poliinsaturado.
20
6. Supositorio, según la reivindicación 5, en el que el ácido graso poliinsaturado se selecciona del grupo que comprende ácido gamma-linolénico, ácido linoleico, ácido graso omega-3, ácido graso omega-6, ácido araquidónico, y una combinación de los mismos.
25
7. Supositorio, según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el probiótico es una variante resistente a los antibióticos de *L. casei Shirota*, y el ácido graso es ácido gamma-linolénico y/o ácido araquidónico.
8. Supositorio, según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente antioxidante.
30
9. Supositorio, según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente antioxidante se selecciona del grupo que comprende imidazol, carnosina, anserina, carotinoide, ácido lipoico, tiol, tiopropionato, ácido tiopropiónico, compuesto de sulfoximina, ácido graso alfa-hidroxi, ácido alfa-hidroxi, agente quelante de metales, ácido fólico, quinona, vitamina C, tocoferol, retinoide, vitamina A, ácido rútico, alfa-glucosilrutina, ácido úrico, manosa, compuesto de zinc, selenio, estilbena, un derivado de los mismos y una combinación de los mismos.
35
10. Supositorio, según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una grasa neutra.
11. Utilización del supositorio, según la reivindicación 1, para la preparación de un supositorio, en el que se aumenta la resorción del antibiótico, y en el que el supositorio se administra por vía rectal, vaginal o uretral.
40