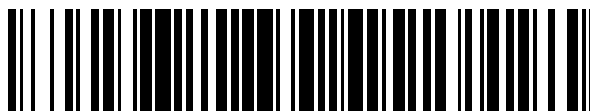


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 910**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2002** **E 02766451 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012** **EP 1429802**

54 Título: **Sistema de aporte para componentes biológicos**

30 Prioridad:

28.09.2001 US 325937 P

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

22.03.2013

73 Titular/es:

TNTGAMBLE, INC. (100.0%)
9609 153rd Avenue NE
US

72 Inventor/es:

BOREK, TANYA;
FEDERICI, CATHERINE;
HITE, MICHAEL, P.;
LONDON, CHRISTOPHER y
TURNER, STEPHEN, J.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 910 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de aporte para componentes biológicos

Referencia o referencias cruzadas a una solicitud o solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. nº 60/325.937 titulada "Delivery System for Biological Component", presentada el 28 de septiembre de 2001 (en tramitación).

Antecedentes

La presente invención se dirige a una forma de dosificación sólida de liberación controlada para componentes biológicos. Además, la invención se dirige a un método de aporte de microorganismos beneficiosos a lo largo de un espacio de tiempo dilatado.

- 10 A medida que una sustancia pasa a través del tracto gastrointestinal (GI) humano se somete a un amplio intervalo de valores de pH que van desde el pH neutro de la boca, hasta las condiciones ácidas del estómago, hasta el intervalo de pH de 5,0-7,5 pH del tracto intestinal. Debido a que la mayoría de los componentes biológicamente activos son muy sensibles al pH, estos cambios en el pH pueden provocar efectos significativos sobre la estabilidad del componente biológico y su capacidad para funcionar in vivo. Por ejemplo, muchas proteínas se desnaturalizan en ambientes ácidos; una vez desnaturalizadas, su actividad biológica, si está presente, difiere significativamente del estado no desnaturalizado. Para que un componente biológico (CB) sea funcional, debe sobrevivir al tracto gastrointestinal con exposición mínima a fluctuaciones de pH. Además, los CB también son sensibles a la degradación enzimática. Por ejemplo, una barrera para la administración oral de insulina es su propensión a la degradación enzimática.

- 20 La administración oral de componentes biológicos sin un sistema de liberación controlada tiene como una desventaja significativa que no permite que producto biológico evite el ambiente de pH bajo y rico en enzimas del estómago, disminuyendo potencialmente de ese modo la viabilidad del CB. Para los dispositivos que emplean un mecanismo de revestimiento entérico para sobrevivir al ambiente gástrico, los inconvenientes pueden ser dobles. En primer lugar, el procedimiento para revestir la forma de dosificación o su contenido puede dar como resultado una viabilidad del CB significativamente disminuida. En segundo lugar, la consecuencia negativa de evitar meramente el estómago es el aporte explosivo del producto biológico inmediatamente después de salir del estómago. Este aporte no específico es ineficaz y rudimentario en vista de ciertas necesidades de aporte debido a que la biodisponibilidad de los CB a menudo depende de la zona.

- 30 Los componentes biológicos se pueden dirigir bien a través de la modificación del propio producto biológico o bien a través de la liberación controlada del producto biológico dentro de un margen fisiológico deseado. Uno de estos componentes biológicos que presenta tal especificidad zonal es la bacteria de ácido láctico, *Lactobacillus Acidophilus* (un probiótico). *L. Acidophilus* es un ejemplo de otros probióticos, incluyendo *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei* subesp. *Rhamnosus*, *Lactobacillus casei* subesp. *Casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactococcus lactis* subesp. *Lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium Bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Saccharomyces boulardii*, y diversos organismos del suelo modificados.

- 40 Cada cepa de *L. Acidophilus* se unirá a un lugar diferente del tracto intestinal, uniéndose preferentemente dentro de una región bien ligeramente proximal o bien distal a otras cepas de *L. Acidophilus*. Estas regiones preferentes de unión son de particular importancia con relación a emplear las bacterias como sistemas de aporte para una terapia genómica o proteómica, ya sea directamente o como vehículos para otros vectores que contienen productos biológicos genéticos o proteómicos.

- 45 Los microorganismos beneficiosos, por ejemplo, pero no limitados a, flora gastrointestinal tal como bacterias de ácido láctico y levaduras, son un constituyente esencial del metabolismo y la respuesta inmunitaria. La complementación de microorganismos beneficiosos es un mecanismo válido para la sustitución de flora perdida debido a un tratamiento con antibióticos, la mejora de los niveles naturales de flora beneficiosa, la mejora de la inhibición competitiva y por otra parte la prevención de enteropatógenos, y la alteración del metabolismo de sustancias ingeridas. Los probióticos son un ejemplo de microorganismos beneficiosos.

- 50 Se ha demostrado cada vez más que las formas de dosificación oral sólidas que emplean liberación controlada son beneficiosas para la administración de compuestos farmacéuticos, mejorando la seguridad y el cumplimiento terapéutico del consumidor, minimizando efectos secundarios y proporcionando nuevos beneficios terapéuticos. Los cuatro programas generalizados para formas de dosificación oral sólidas de liberación controlada son sistemas de difusión, depósito, cera formadora de poros o cuentas revestidas. Pocos se han aplicado a los CB debido a los altos costes de desarrollo, los problemas de biodisponibilidad, y la estabilidad del CB de la dosificación dentro de la forma de dosificación. En el pasado, las tecnologías de revestimiento entérico y otros mecanismos de liberación retardada se han limitado a configuraciones con aporte explosivo después del estómago.

Los sistemas de aporte de liberación controlada pueden tomar muchas formas incluyendo sistemas de matriz

polimérica, sistemas de matriz de cera, sistemas multiparticulados, y sus combinaciones. Los sistemas de aporte más comúnmente usados pueden clasificarse ampliamente como sistemas de difusión, depósito, cera formadora de poros o cuentas revestidas. Los dispositivos de difusión están compuestos por un fármaco distribuido en un polímero que se difunde desde todo el comprimido físico. Los sistemas de depósito consisten habitualmente en una barrera semipermeable que está implicada en la liberación de la sustancia activa desde una zona nuclear dentro del comprimido. Los sistemas de cuentas revestidas emplean un revestimiento entérico o sensible al pH de partículas agregadas del ingrediente activo empaquetadas en forma de cápsula. Los sistemas de cera formadora de poros incorporan el ingrediente activo en una base de cera y confían en la velocidad de difusión para controlar la liberación del ingrediente activo.

En matrices de cera formadora de poros en forma de comprimido, el CB y un polímero soluble en agua se introducen en una cera o un compuesto ceroso tal como parafina o goma guar, y a continuación se ponen en un ambiente acuoso a fin de permitir que el polímero soluble en agua se disuelva fuera de la cera, dando como resultado la formación de poros. Al entrar en contacto con el fluido gastrointestinal, los poros facilitan la liberación mediada por difusión del CB. La velocidad de liberación del CB depende de la erosión no lineal.

Los sistemas de cuentas revestidas son uno de los pocos sistemas de aporte disponibles tanto en forma de comprimido como de cápsula. El CB encerrado dentro de una cuenta usa uno de la variedad de procedimientos disponibles, tales como esferonización-extrusión o revestimiento de perlas ("non-pareils"). A continuación, el CB revestido se reviste adicionalmente con un revestimiento entérico o se emplea en una mezcla de cuentas revestidas con diferentes velocidades de liberación para formulaciones de liberación dilatada. El CB también se puede mezclar o granular con polímeros antes del revestimiento para proporcionar un nivel adicional de control. Las propias cuentas revestidas también se pueden combinar con polímeros para crear un sistema de difusión híbrida o basado en cera. Los sistemas de cuentas revestidas son complejos de fabricar, requiriendo grandes números de excipientes, el uso de disolventes y un tiempo de fabricación dilatado. El uso de tales disolventes y los procedimientos de fabricación requeridos para aplicar tales disolventes pueden exponer al CB a condiciones ambientales adversas y provocar una pérdida de la viabilidad del CB. Esto es especialmente preocupante en el caso de CB liofilizados, donde cualquier exposición a la humedad puede provocar pérdidas significativas en la viabilidad.

Un ejemplo de un sistema de depósito es la bomba osmótica impelente-aspirante ("push-pull"). Estos sistemas de aporte controlados osmóticamente presentan un comprimido de doble capa revestido con una membrana semipermeable que posee un orificio perforado con láser a través del cual el CB se impele a medida que la solución acuosa se absorbe hacia el comprimido. Hay un número de sistemas de aporte osmótico en el mercado que funcionan a través de un principio físico similar; estos sistemas osmóticos producen una liberación lineal muy replicable. La fabricación de este sistema definitivamente no es convencional, requiriendo un equipo especializado y etapas de procesamiento adicionales. La complejidad inherente del diseño añade una complejidad correspondiente al desarrollo y la ampliación a escala de cualquier producto de membrana osmótica.

Los sistemas de comprimidos de difusión confían en el hinchamiento de polímeros hidrófilos para el control de la liberación de CB. Los sistemas de polímero pueden subclasificarse como sistemas de hidrogel convencionales y sistemas de polímero modificado. Los sistemas de hidrogel convencionales confían en la penetración de agua para formar una fase gelodea a través de la cual se libera el agente bioactivo. Estos sistemas incorporan a menudo el CB en un solo polímero tal como poli(óxido de etileno) o hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de sistemas de polímero modificado, polímeros con diferentes características físicas - tales como uno que es hidrófilo (p. ej. HPMC) y uno que depende del pH en sus características de hinchamiento (p. ej. pectina) - se combinan con el CB. Cuando estos polímeros interactúan con el medio de disolución, se desarrolla una fase de transición o frente interfacial, formando un núcleo semisólido que se disocia gradualmente rodeado por una periferia de gel que permite que el CB se libere cada vez más a medida que la matriz se hidrata. El movimiento de la forma de dosificación a través del tracto gastrointestinal, a través de regiones de pH creciente, permite el hinchamiento y la erosión adicionales de la matriz, culminando en la liberación completa del CB y la disolución completa de la forma de dosificación.

Formulaciones de la técnica anterior se divulgan en las siguientes publicaciones: Maggi L. y cols. (2000), 'Technological and biological evaluation of tablets containing different strains of lactobacilli for vaginal administration', European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50(3), pp. 389-395; EP1072258; y Raffalt J.D. y cols. (1999), 'Tablet formulations containing viable lactic acid bacteria as active ingredient', Proceedings of the International Symposium on Controlled Release Bioactive Materials, 26, pp. 865-866.

Las formulaciones de la técnica anterior no pueden aportar microorganismos beneficiosos a lo largo de un período de tiempo dilatado o a regiones individuales elegidas del tracto GI. Las formulaciones de la técnica anterior requieren procedimientos de revestimiento para conseguir la evitación gástrica. Además, las formulaciones de la técnica anterior no proporcionan mecanismos para el control del pH haciendo de ese modo a las cepas sensibles al pH mucho menos viables debido a las variaciones en el pH del tracto GI. Además, las formulaciones de la técnica anterior carecen de mecanismos para aislar al CB de la degradación enzimática. Las formulaciones de la técnica anterior carecen de mecanismos para incrementar la estabilidad de la propia forma de dosificación a través del secuestro de agua del agua disponible. Las formulaciones de la técnica anterior que utilizan fibra dietética como un portador requieren un volumen demasiado grande para la fabricación de formas de dosificación oral eficaces. Estas y otras limitaciones y problemas del pasado se resuelven mediante la presente invención.

Sumario

La presente invención proporciona sistemas de aporte de liberación controlada para la administración oral de un componente biológico. Además, se aporta un microorganismo beneficioso; siendo el probiótico de naturaleza bacteriana.

- 5 Una realización de un sistema de liberación controlada incluye un hidrogel o una matriz modificada formados a partir de un excipiente de uno o más polímeros hidrófilos, polisacáridos, gomas de galactomanano, resinas, derivados de polietileno o proteínas hidrolizadas, bien solos o bien en combinación, en los que están dispuestos componentes biológicos, en un aspecto microorganismos beneficiosos, y en otro aspecto más, bacterias liofilizadas y sus proteínas portadoras liofilizadas asociadas. Opcionalmente, el sistema de aporte incluye uno o más excipientes
- 10 modificadores de la liberación adicionales del mismo grupo de agentes hidrófilos con el propósito de atenuar la liberación de los ingredientes liofilizados con agentes específicos para el pH o específicos para enzimas, y, opcionalmente, una o más sustancias electrolíticas fisiológicamente aceptables incluidas con el propósito de control del pH o el secuestro de agua disponible.
- 15 En otra realización, el sistema de liberación controlada incluye una matriz de cera compuesta por una o más ceras insolubles inertes, polímeros y/o cargas, solos o en combinación, en la que están dispuestos excipientes formadores de poros y los microorganismos beneficiosos, en un aspecto en forma liofilizada y sus proteínas portadoras liofilizadas asociadas.
- 20 En otra realización más de un sistema de liberación controlada se incluye un sistema multiparticulado en el que una pluralidad de gránulos, cuentas revestidas o perlas revestidas se distribuye dentro de la forma de dosificación en una matriz de polímero bien simple o bien modificado o con el propósito de la liberación controlada de los microorganismos beneficiosos, en un aspecto en forma liofilizada y sus proteínas portadoras liofilizadas asociadas.
- 25 En otra realización, un procedimiento para elaborar una forma de dosificación de liberación dilatada, tal como un comprimido o una cápsula, desde una premezcla incluye la mezcladura de un microorganismo beneficioso con uno o más polímeros, gomas, resinas, derivados de polietileno o proteínas hidrolizadas con el propósito de la liberación controlada; la adición opcional de sustancias electrolíticas fisiológicamente aceptables con el propósito de regular el pH dentro de la forma de dosificación; y la inclusión opcional de especies electrolíticas secuestradoras de agua disponible con el propósito de incrementar la estabilidad de la propia forma de dosificación.
- 30 En otra realización del método para elaborar una forma de dosificación de liberación dilatada, tal como un comprimido o una cápsula, se incluye mezclar un microorganismo beneficioso con una premezcla de uno o más excipientes de control, cargas, desecantes y agentes de flujo que se han secado mecánicamente, químicamente o de otro modo para reducir el agua disponible presente con el propósito de prevenir interacciones no deseables de los organismos beneficiosos y los agentes hidrófilos con cualquier agua disponible dentro de la forma de dosificación.
- 35 El sistema incluye generalmente un agente hidrófilo, un electrolito y un componente biológico (CB), y opcionalmente puede incluir cargas, agentes modificadores de la liberación, desecantes y agentes de flujo.
- En una realización, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófilo o hidrófobo y el CB.
- En otra realización, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófilo, un agente electrolítico y el CB.
- En otra realización más, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófilo, un agente modificador de la liberación y el CB.
- 40 En una realización adicional más, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófobo, un agente modificador de la liberación y un CB.
- En una realización adicional más, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófilo, un agente modificador de la liberación y un CB.
- 45 En una realización adicional más, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófilo, un electrolito y un CB.
- En una realización adicional más, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófobo, un agente modificador de la liberación, un electrolito y un CB.
- En una realización adicional más, se divulga un sistema de aporte que incluye un agente hidrófilo, un agente modificador de la liberación, un electrolito y un CB.
- 50 Las formulaciones de liberación controlada para microorganismos beneficiosos tienen muchas ventajas sobre la técnica actual. El aporte dirigido de microorganismos beneficiosos, tales como bacterias probióticas, permite la dispersión de los organismos probióticos dentro de regiones de unión óptima que pueden ser específicas para una cepa o un fin terapéutico dados. Una ventaja es alcanzar la evitación gástrica para los contenidos biológicos. Otra

ventaja del sistema divulgado es el mantenimiento de un pH constante dentro de la forma de dosificación que rodea a los microorganismos beneficiosos, permitiendo que se cree un microambiente óptimo para la reconstitución de ingredientes liofilizados, maximizando de ese modo la viabilidad de los ingredientes liofilizados liberados en el tracto GI. Otra ventaja del sistema divulgado es la inclusión de especies electrolíticas secuestradoras de agua disponible, puede mantenerse un microambiente óptimo durante el almacenamiento, incrementándose de ese modo la estabilidad de la propia forma de dosificación. Ventajas adicionales del sistema divulgado son que solo requiere etapas de mezclado en seco y compresión directa, el sistema es fácilmente transferible a los lugares de fabricación y confía sólo en un equipo convencional de formación de comprimidos o encapsulación para la producción. Debido a que este sistema es relativamente independiente de los componentes biológicos empleados en la formulación, también es posible el aporte dirigido de bacterias genéticamente modificadas u otros microorganismos beneficiosos.

Una ventaja del presente sistema es la liberación controlada de las bacterias desde la forma de dosificación al ambiente circundante. Otra ventaja del presente sistema es el mantenimiento de un pH constante dentro de la propia forma de dosificación a través del uso de sustancias electrolíticas fisiológicamente aceptables.

Otra ventaja más del presente sistema es la exposición controlada de las bacterias dentro de la forma de dosificación a un medio acuoso a través del control de la velocidad de hidratación de la forma de dosificación a mediante desenmarañamiento del polímero.

Otra ventaja más del presente sistema es un incremento en la estabilidad de la forma de dosificación y la viabilidad de los contenidos a través de la inclusión de especies electrolíticas secuestradoras de agua disponible.

Otra ventaja más del presente sistema es su facilidad de fabricación: una forma de mezclado en seco y compresión directa de fabricación de comprimidos y una forma de mezclado en seco y llenado directo de fabricación de cápsulas. Lo más ventajoso es la ausencia de procedimientos que introduzcan humedad (tales como revestimiento o granulación) que pueden disminuir la viabilidad in vivo del componente biológico.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los efectos de agentes hidrófilos sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde comprimidos monolíticos.

La Figura 2 muestra los efectos de la adición de electrolitos sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde comprimidos monolíticos.

La Figura 3 muestra los efectos de la adición de agentes sensibles al pH y las enzimas sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde comprimidos monolíticos.

La Figura 4 muestra los efectos de la adición de agentes sensibles al pH y las enzimas sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde comprimidos monolíticos.

La Figura 5 muestra los efectos de electrolitos y agentes sensibles al pH y las enzimas sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde comprimidos monolíticos.

La Figura 6 muestra la capacidad para la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables a lo largo de duraciones dilatadas desde comprimidos monolíticos.

La Figura 7 muestra la liberación controlada de microorganismos beneficiosos a lo largo de una duración dilatada de 8 horas desde comprimidos monolíticos.

La Figura 8 muestra la liberación controlada de microorganismos beneficiosos específicos del tracto intestinal inferior a lo largo de una duración dilatada de 12 horas desde comprimidos monolíticos.

La Figura 9 muestra los efectos de una matriz hidrófila sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde cápsulas.

La Figura 10 muestra la capacidad para el aumento a escala geométrico y la variación en el tamaño y la conformación de los comprimidos en la presente invención y el efecto de tales cambios sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde comprimidos monolíticos.

La Figura 11 muestra el secado de los excipientes antes de la formación de comprimidos y el efecto de tales cambios sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde comprimidos monolíticos.

La Figura 12 muestra los efectos de una matriz hidrófila que emplea polímeros hidrófilos de diferentes viscosidades sobre la liberación controlada de microorganismos beneficiosos viables al intestino delgado desde cápsulas.

La Figura 13 muestra los efectos de sustancias electrolíticas fisiológicamente aceptables sobre la estabilidad de la

forma de dosificación.

Descripción detallada

Se divulga un sistema de aporte para la liberación controlada de un componente biológico al ambiente circundante. Sistemas de aporte de liberación controlada incluyen los sistemas capaces de aporte específico zonal, liberación dilatada, liberación sostenida, liberación retardada, acción repetida, liberación prolongada, liberación bimodal, liberación pulsátil, aporte modificado, aporte sensible al pH y/o aporte específico para un objetivo, entre otros. Los componentes biológicos incluyen, pero no se limitan a, microorganismos beneficiosos, tales como bacterias probióticas. La forma de dosificación sólida puede tomar la forma de un comprimido, una cápsula, una pastilla o una bolsita, y no se limita a una forma de dosificación administrada oralmente tal como un comprimido o una cápsula.

Según se usa en la presente memoria, un vehículo de aporte, por ejemplo una matriz distribuida homogéneamente, está constituido por agentes hidrófilos y/o agentes hidrófobos. Agentes hidrófilos incluyen agentes de hinchamiento, de incremento de la viscosidad, de aumento de la resistencia del gel. Agentes hidrófobos incluyen ceras y otros materiales inertes, tales como etilcelulosa o cera de carnauba. Más particularmente, el agente hidrófilo se selecciona de al menos uno del grupo de, pero no se limita a: a) un almidón seleccionado del grupo que consiste en almidón de maíz, arroz o patata; b) una goma hidrófila, un polisacárido o galactomanano seleccionado del grupo que consiste en pectina, agar, dextrano, carragenina, goma de tragacanto, goma de algarrobia, goma arábiga, goma guar, goma de xantano, goma ghatti, ácido alginico o alginato sódico; c) un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, etilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o celulosa microcristalina; d) sílice, silicato de aluminio, silicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, silicato sódico o feldespato, e) hidróxido de aluminio; f) una proteína seleccionada del grupo que consiste en gelatina o caseína; y g) un polímero seleccionado del grupo que consiste en acrilato, carboxipolimetileno, un polialquilenglicol o polivinilpirrolidona. En un aspecto, los polímeros hidrófilos se seleccionan del grupo de derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina (CMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (HPC), o de gomas y polisacáridos tales como goma guar o maltodextrina.

Según se usa en la presente memoria, opcionalmente, el sistema puede incluir agentes añadidos para ayudar en la evitación gástrica o modificar el perfil de liberación del CB debido a las características de hinchamiento específicas del pH o la degradación enzimática específica de una zona dentro del tracto GI. Estos agentes pueden incluir, pero no se limitan a, al menos uno de alginato, polisacáridos tales como gelatina o colágeno, goma guar, goma de xantano, pectina, mezclas de proteínas heterogéneas y polipéptidos. Los polisacáridos pueden ser pectina y/o una sal de alginato, entre otros. Las gomas de galactomanano pueden ser goma guar, goma de xantano y/o goma de algarrobia, entre otras. Los derivados de polietileno pueden ser poli(óxido de etileno) (PEO) y/o polietilenglicol (PEG), entre otros. Las proteínas hidrolizada pueden ser gelatina y/o colágeno, entre otros.

Según se usa en la presente memoria, CB incluye agentes tales como microbios, DNA, RNA, una proteína, organismos del suelo modificados (organismos que compiten con bacterias de ácido láctico), bacterias y productos biofarmacéuticos. El componente biológico puede ser viable o no viable. El CB puede ser un microorganismo beneficioso (o probiótico); y, en otro aspecto más, el microorganismo beneficioso es de naturaleza bacteriana. El término "probiótico" se refiere a microorganismos ingeridos que pueden vivir en un anfitrión y contribuyen positivamente a la salud y el bienestar del anfitrión.

Según se usa en la presente memoria, los electrolitos pueden ser al menos uno de sales de sodio, potasio o calcio, entre otros. A través de la inclusión de electrolitos fisiológicamente aceptables, el ambiente tamponado permite que se produzcan la reconstitución y la liberación bajo condiciones de pH óptimo para la viabilidad bacteriana. La interacción entre los electrolitos y un agente hidrófilo puede permitir no solo la liberación independiente del pH del CB, sino también que el pH interno de la forma de dosificación permanezca constante. Es este pH interno constante lo que contribuye significativamente a la estabilidad del contenido biológico in vivo.

Opcionalmente, pueden introducirse sales fisiológicamente aceptables en el producto secado por congelación (PSC) durante la liofilización a una relación de 1,0:0,1 a 1,0:25 de PSC bacteriano a sal. El sistema asegura el mantenimiento de un pH constante dentro de la propia forma de dosificación y actúa como un crioprotector durante el procedimiento de secado por congelación para evitar la lisis de la célula.

Según se usa en la presente memoria, el sistema puede incluir opcionalmente un desecante. El desecante puede incluir, pero no se limita a, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, dióxido de sílice coloidal, y sus combinaciones. El agente de desintegración puede incluir, pero no se limita a, croscarmelosa sódica vendida como Solutab™ disponible de Blanver Farmoquímica LTDA y crospovidona (polivinilpirrolidona insoluble) vendida como Kollidon CL™ disponible de BASF.

Según se usa en la presente memoria, el sistema puede incluir opcionalmente agentes de flujo y circulación. Los agentes de flujo pueden incluir, pero no se limitan a, estearato magnésico y ácido esteárico.

En una primera realización, el sistema de aporte incluye un agente hidrófilo de hinchamiento y un CB. Se basa en la distribución homóloga de los diversos componentes dentro de una forma de dosificación de matriz sólida. El sistema

permite una exposición controlada del CB dentro de la forma de dosificación a un medio acuoso controlando la velocidad de hidratación de la forma de dosificación a través de desenmarañamiento del polímero y erosión de la matriz. Opcionalmente, el sistema también puede incluir un electrolito fisiológicamente aceptable, un excipiente modificador de la liberación tal como una goma o un polisacárido, un desecante y agentes de flujo o circulación, solos o en combinación. Los electrolitos pueden proporcionar un mecanismo para el secuestro de agua disponible para una estabilidad incrementada de la forma de dosificación y la viabilidad de su contenido. También se pueden usar desecantes para secuestrar agua disponible con un propósito similar. Se pueden usar excipientes modificadores de la liberación, tales como gomas y polisacáridos, para inducir la liberación específica de una zona a través de hinchamiento específico del pH o degradación enzimática específica para una zona. También se pueden usar agentes de flujo o circulación para mejorar la capacidad de fabricación. Esto también puede dar como resultado una pérdida disminuida de la viabilidad durante la fabricación debido a la compresión y el calor resultantes del flujo, la formación de comprimidos y la encapsulación del polvo.

En un aspecto de la realización, el CB puede ser una premezcla probiótica, que se puede mezclar con un portador. El portador puede ser, pero no se limita a, monosacáridos o polisacáridos, tales como maltodextrina, polímeros hinchables, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, cargas inertes, tales como celulosa microcristalina o fosfato dicálcico, u otras sustancias inertes, tales como cera de carnauba. En el aspecto en el que se incluye un portador, el portador puede funcionar para ayudar a la liberación controlada del CB, para ayudar a la capacidad de fabricación de la forma de dosificación, o para incrementar la estabilidad de la forma de dosificación.

El sistema de aporte puede ser una forma de dosificación sólida fácilmente fabricable. En un aspecto, la forma de dosificación está en la forma de un comprimido monolítico o una cápsula. Cuando es un comprimido o una cápsula, se puede administrar oralmente, analmente y vaginalmente, entre otras rutas. En un aspecto, la forma de dosificación es un comprimido monolítico creado a partir de una mezcla seca directamente compresible que no requiere procedimientos, tales como revestimiento entérico, granulación o secado por pulverización, que exponen al CB a temperaturas que podrían provocar que cualquier contenido biológico se dañara. Sin embargo, con la condición de que tales procedimientos de revestimiento o granulación se lleven a cabo de un modo que no dañe el contenido biológico, ni afecte adversamente al estado de hidratación de la matriz, pueden ser aplicables.

La liberación del producto biológico al ambiente circundante se puede efectuar a través de una hidratación controlada por la velocidad y el posterior hinchamiento de agentes hidrófilos. La liberación del producto biológico está determinada por la velocidad de erosión y el desenmarañamiento polimérico de la matriz hidrófila hinchada. Sin circunscribirse a una teoría particular de la cinética, el hinchamiento de la matriz hidrófila se retarda mediante una pluralidad de capas de agentes hidrófilos gelificados viscosos; estos estados de gel resultan de la interacción de los agentes hidrófilos con el fluido gastrointestinal que penetra. Aunque depende principalmente de la erosión, la hidratación gradual y la reacción de gelificación dentro de la matriz hidrófila permiten un patrón de liberación programable muy reproducible. La capacidad de programación del sistema permite que se consiga casi cualquier patrón de liberación fisiológicamente relevante. Puede determinarse el tratamiento matemático del hinchamiento de la matriz hidrófila, la erosión y la liberación consiguiente de CB, aunque cada modelo será representativo de los componentes particulares específicos para cada formulación. Esto se puede conseguir sin la necesidad de una experimentación excesiva. La formulación específica para las características físicas de cada CB y el perfil de liberación deseado se pueden conseguir a través de medios tanto teóricos como empíricos, permitiendo que se produzcan la disolución del sistema y la liberación de CB en una región fisiológica específica. La liberación del contenido en una región dada del tracto GI se consigue mediante la matriz hidrófila que se hidrata lentamente que contiene los productos activos biológicos segregados del ambiente externo hasta la región fisiológica de liberación deseada, lo que puede emplearse para conseguir la evitación gástrica. Tener en cuenta tanto el área como la duración de la liberación es esencial en la formulación a fin de programar el sistema con una relación apropiada de componentes para asegurar el perfil de liberación deseado.

La distribución homóloga de CB dentro de la matriz hidrófila proporciona protección de las fluctuaciones en el pH y exposición a la degradación enzimática presente en el ambiente externo. Cuando se aportan microorganismos liofilizados, este aislamiento del ambiente externo permite que las bacterias permanezcan en estasis liofilizada significativamente más tiempo que con formas de dosificación de liberación inmediata convencionales.

En otra realización, cuando se incluyen electrolitos fisiológicamente aceptables en el sistema de aporte, el electrolito mantiene un pH dentro de la forma de dosificación independientemente del pH externo. Este pH interno se puede modificar a través de la selección de electrolitos que son tanto fisiológicamente aceptables para el consumo humano como fisiológicamente apropiados para CB individuales. Cuando se aportan microorganismos beneficiosos liofilizados, este pH interno se puede seleccionar para crear un ambiente óptimo para la reconstitución de los organismos liofilizados. Tal ambiente puede dar como resultado un incremento en la viabilidad durante el procedimiento de reconstitución y, por otra parte, puede limitar la exposición del microorganismo liofilizado a fluctuaciones en el pH gastrointestinal, dando como resultado un incremento en la viabilidad del organismo mientras la matriz está en un estado hidratado y antes de la liberación de los organismos al ambiente.

La adición de electrolitos fisiológicamente aceptables también se puede emplear para ayudar en el secuestro de agua disponible. Cuando se aportan microorganismos beneficiosos liofilizados, esto es especialmente útil, ya que las interacciones con cualquier agua disponible - tal como el agua disponible presente en los excipientes de control,

agentes de flujo y desecantes constituyentes - pueden dar como resultado una reconstitución prematura accidental antes de la liberación en el ambiente gastrointestinal. La reconstitución prematura desde un estado liofilizado hace que los organismos empiecen a metabolizar fuentes de energía disponibles; los constituyentes del sistema de aporte proporcionan fuentes de energía muy limitadas y cuando estas fuentes de energía localmente disponibles se agotan, los organismos mueren. Los subproductos metabólicos de organismos prematuramente reanimados también pueden tener un impacto negativo sobre la viabilidad de los organismos no reanimados restantes. Cuando están dispuestas de un modo homogéneo a través de la forma de dosificación, las sustancias electrolíticas que tienen un grado de hidrofilia superior que los otros constituyentes del sistema de aporte que los rodean se pueden hidratar preferentemente, disminuyendo o evitando la rehidratación de los agentes liofilizados. Un ejemplo de un sistema que no incluye un electrolito es un sistema que depende de la erosión como su mecanismo de liberación, o uno en el que no se desea el mantenimiento de un pH constante dentro de la forma de dosificación; los microorganismos beneficiosos liofilizados y los agentes hidrófilos no requieren un electrolito para elaborar una cápsula de forma de dosificación de liberación controlada. Otro ejemplo que no requiere un electrolito es cuando se busca la liberación controlada de microorganismos beneficiosos no viables (tales como biomasa bacteriana no viable) como la principal función de la forma de dosificación.

En otra realización del sistema de aporte, la adición de excipientes modificadores de la liberación, tales como polímeros hidrófobos o gomas que muestran sensibilidad al pH o a enzimas, se puede emplear para alterar las características de hinchamiento o erosión de la matriz, tales como el comienzo del hinchamiento o la velocidad de erosión de la matriz. Estos excipientes modificadores de la liberación funcionan en combinación con el agente hidrófilo para controlar la liberación del componente biológico. Estos excipientes se pueden emplear para reducir la cantidad de exposición al ambiente gástrico al reducir el hinchamiento de la matriz durante la exposición al pH gástrico o durante el tiempo que se espera que la forma de dosificación transite a través del estómago y el píloro. Estos excipientes modificadores de la liberación se pueden seleccionar por sus características de degradación in vivo que se producen en regiones localizadas del tracto gastrointestinal. El agente modificador de la velocidad, cuando se usa solo, puede funcionar como el agente hidrófilo. Un ejemplo de esto, entre muchos, es que la pectina se descompone principalmente al ambiente de pH superior y rico en enzimas del intestino grueso, así, se puede emplear sola como el agente hidrófilo si se deseaba una proporción superior de aporte al tracto intestinal inferior. Otro ejemplo, entre otros, es que la gelatina se descompone sobre todo en el intestino delgado. Con respecto a formulaciones farmacéuticas de liberación controlada, el lugar de la descomposición del polímero es especialmente significativo ya que la biodisponibilidad está determinada por la cantidad de fármaco liberado dentro de un espacio de tiempo dado con relación a la zona fisiológica de absorción específica para ese tipo de compuesto. El aporte de componentes biológicos es esencialmente similar en posibles zonas localizadas dadas para la absorción y la adsorción. Cuando se aportan microorganismos beneficiosos, la inclusión de excipientes modificadores de la liberación cuyas características de hinchamiento dependen del pH, específicamente compuestos que se hinchan preferentemente en ambientes por encima de pH 1,0-1,5, es útil para el aporte de bacterias de ácido láctico que son propensas a pérdidas de viabilidad cuando se exponen a pH bajo. El ambiente de pH bajo no inhibirá el hinchamiento, retardando así tanto la liberación del microorganismo beneficioso como la penetración de ácido en la forma de dosificación. La inclusión de excipientes modificadores de la liberación cuya erosión depende de enzimas, específicamente compuestos que se degradan preferentemente en presencia de enzimas del tracto intestinal inferior, es útil para el aporte de bacterias de ácido láctico cuya zona de unión es distal de la localización de las enzimas.

En otra realización del sistema de aporte, el sistema es una matriz de cera formadora de poros compuesta por una o más ceras, polímeros o cargas insolubles inertes en los que se disponen excipientes formadores de poros y las bacterias liofilizadas activas y sus proteínas portadoras liofilizadas asociadas. Se pueden incluir agentes hidrófilos con los agentes hidrófobos para elaborar matrices de cera formadora de poros.

En otra realización más, el sistema puede incluir una pluralidad multiparticulada de gránulos, cuentas revestidas o perlas revestidas distribuidos dentro de la forma de dosificación bien en una matriz de polímero o bien en una matriz de liberación inmediata con el propósito de la liberación controlada de los ingrediente activos liofilizados.

En una realización, la forma de dosificación divulgada se forma a partir de una premezcla. Cuando es un comprimido monolítico, la premezcla se mezcla usando técnicas de mezclado en seco conocidas por los expertos en la especialidad, y la forma de dosificación se crea usando un procedimiento de compresión directa. Emplear una premezcla que se forma usando técnicas de mezclado en seco es una mejora significativa sobre el uso de mezclas resultantes de granulación, esferonización-extrusión u otros procedimientos que podrían exponer a los componentes biológicos a humedad o disolventes y disminuir potencialmente la viabilidad de los componentes biológicos. Emplear una premezcla que es capaz de formar una forma de dosificación monolítica usando solo las técnicas de compresión directa, en el caso de un comprimido, o encapsulación a alta velocidad, en el caso de una cápsula, es una mejora significativa sobre procedimientos de fabricación que requieren compresión en múltiples fases, múltiples componentes geoméricamente alterados o revestimientos que podrían exponer al componente biológico a condiciones ambientales dañinas tales como disolventes, grandes fuerzas de compresión, calor excesivo o demasiado estrés físico. Cuando se aportan microorganismos beneficiosos liofilizados, prevenir la reconstitución prematura de los organismos es importante para mantener la viabilidad in vivo de los organismos.

La forma de dosificación divulgada se puede formar a partir de una premezcla en la que un componente biológico

lío­filizado, por ejemplo un microorganismo beneficioso lío­filizado, se mezcla con una premezcla de uno o más excipientes de control, cargas, desecantes y agentes de flujo que se ha secado mecánicamente, químicamente o de otro modo para reducir el agua disponible presente con el propósito de prevenir interacciones de los organismos beneficiosos y los agentes hidrófilos con cualquier agua disponible dentro de la forma de dosificación. La minimización de agua disponible dentro de la forma de dosificación está destinada a evitar la reconstitución no intencionada o prematura de los organismos lío­filizados. El uso de una premezcla en la que los componentes no lío­filizados se secan y posteriormente se mezclan con los componentes lío­filizados, aunque no es necesario para la creación de una forma de dosificación de liberación controlada, es una mejora significativa sobre el uso bien de excipientes no secados que pueden contener suficiente agua disponible para inducir la reconstitución prematura antes de la liberación in vivo, o bien del secado de una premezcla que contiene componentes tanto lío­filizados como no lío­filizados, que expone a los componentes a demasiado calor y puede reducir intensivamente su viabilidad in vivo.

A no ser que se indique otra cosa, todas las realizaciones siguientes se formulan a través de mezclado en seco estándar y compresión directamente con un lubricante apropiado tal como estearato magnésico o ácido esteárico.

En la primera realización, se divulga una formulación que combina la premezcla en polvo lío­filizado (secado por congelación) (PSC) con un agente hidrófilo adecuado tal como HPMC, CMC o PEO, en una relación de aproximadamente 1,0:0,1 a 1:25 de PSC a agente hidrófilo.

En la segunda realización, se divulga una formulación que incluye PSC bacteriano, agente hidrófilo y un electrolito fisiológicamente aceptable tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 o CaCO_3 , en una relación de aproximadamente 1,0:0,1 a 1:25:25 de PSC a agente hidrófilo a electrolito.

En la tercera realización, se divulga una formulación que incluye PSC bacteriano, un agente hidrófilo y un agente modificador de la liberación en la forma de un polisacárido hidrófilo tal como pectina, alginato sódico o ácido algínico o una goma tal como goma de xantano, goma guar, goma de algarro­billa o goma de tragacanto, en una relación de aproximadamente 1,0:0,1 a 1:25:25 de PSC a agente hidrófilo a polisacárido o goma.

En la cuarta realización, se divulga una formulación que incluye PSC bacteriano, un agente hidrófilo, un agente modificador de la liberación en la forma de un polisacárido hidrófilo o una goma y una sal fisiológicamente aceptable en una relación de aproximadamente 1,0:0,1:0,1:0,1 a 1:25:25:25 de PSC a agente hidrófilo a polisacárido o goma a electrolito.

En la quinta realización, se divulga una formulación que incluye PSC bacteriano, un agente hidrófilo, un agente modificador de la liberación en la forma de un polisacárido hidrófilo o una goma, una sal fisiológicamente aceptable y una carga inerte en una relación de aproximadamente 1,0:0,1:0,1:0,1:0,1 a 1:25:25:25:25 de PSC a agente hidrófilo a polisacárido o goma a electrolito a carga inerte.

En la sexta realización, se divulga una formulación que combina las bacterias de ácido láctico lío­filizadas premezcladas con un agente hidrófobo adecuado tal como cera de carnauba, en una relación de aproximadamente 1,0:0,1 a 1:25 de PSC a agente hidrófobo.

En la séptima realización, se divulga una formulación que incluye PSC bacteriano, un agente hidrófobo y un electrolito fisiológicamente aceptable tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 o CaCO_3 , en una relación de aproximadamente 1,0:0,1:0,1 a 1:25:25 de PSC a agente hidrófobo a electrolito.

En la octava realización, se divulga una formulación que incluye PSC bacteriano, un agente hidrófobo, un electrolito fisiológicamente aceptable tal como NaHCO_3 , Na_2CO_3 o CaCO_3 y un agente modificador de la liberación en la forma de un polisacárido hidrófilo, tal como pectina, alginato sódico o ácido algínico, o una goma tal como goma de xantano, goma guar, goma de algarro­billa o goma de tragacanto, en una relación de aproximadamente 1,0:0,1:0,1:0,1 a 1:25:25:25 de PSC a agente hidrófobo a polisacárido o goma a electrolito.

Las formas de dosificación pueden ser comprimidos monolíticos o cápsulas de gelatina o vegetales para aporte oral, anal o vaginal.

Métodos

Las formulaciones descritas posteriormente se han preparado según los siguientes métodos. En estas formulaciones, se prepararon comprimidos usando un método de mezclado en seco y compresión directa usando una prensa hidráulica de Carver o una prensa giratoria para comprimidos. Las evaluaciones se realizaron usando un aparato de disolución (de álabes) Tipo II USP.

Los Ejemplos 1-5, 9, 10 y 12 se realizaron exponiendo las dosificaciones a 1000 ml de HCl 0,1 N durante 2 horas a 50 RPM. A continuación las dosificaciones se retiraron y se pusieron en medio tamponador de peptona y se digirieron, (la forma de dosificación se tritura y se homogeneiza dentro del medio tamponador con el propósito de enumerar las restantes bacterias del comprimido), después de lo cual se tomaba una muestra del medio de dilución. A continuación las muestras se cultivaron en placa sobre medios MRS y RCM para discernir unidades formadoras

de colonias (UFC) viables.

El Ejemplo 6 se llevó a cabo exponiendo las dosificaciones a 1000 ml de HCl USP durante 2 horas a 50 RPM. Las dosificaciones se retiraron y se pusieron en medio de disolución tamponador de KH_2PO_4 y el medio de disolución se muestreó a intervalos regulares. A continuación las muestras se cultivaron en placas sobre medio MRS y RCM para discernir unidades formadoras de colonias (UFC) viables.

Los Ejemplos 7 y 8 se llevaron a cabo exponiendo las dosificaciones a 1000 ml de HCl USP (Ej. 7) o HCl 0,1 N (Ej. 8) durante 2 horas a 50 RPM. Las formas de dosificación se retiraron y se pusieron en medio tamponador de KH_2PO_4 (Ej. 7) o peptona (Ej. 8) y el medio de disolución se muestreó a intervalos regulares. A continuación las muestras se filtraron, se hicieron reaccionar con 4',6-diamidino-2-fenilindol y se enumeraron bajo luz UV.

El Ejemplo 11 se llevó a cabo usando comprimidos producidos a partir de excipientes desecados en una secadora de lecho fluido, se mezclaron con las bacterias de ácido láctico premezcladas y los agentes de flujo y se formaron como comprimidos. Las formas de dosificación se expusieron a continuación a 1000 ml de HCl 0,1 N durante 2 horas a 50 RPM. Las dosificaciones se retiraron y se pusieron en medio tamponador de peptona y se digirieron, después de lo cual el medio de disolución se muestreó. A continuación las muestras se cultivaron en placa sobre medio MRS y RCM para discernir unidades formadoras de colonias (UFC) viables.

El Ejemplo 13 se llevó a cabo usando dosificaciones envasadas en bolsitas de papel metalizado y se expusieron a condiciones ambientales del entorno (25 grados C, 60% de humedad relativa) durante 4 meses y posteriormente se probaron. Las muestras se retiraron a solución tamponadora de peptona, se digirieron y se cultivaron en placa sobre medios MRS y RCM para discernir unidades formadoras de colonias (UFC) viables.

Ejemplos

Ejemplo 1

Un comprimido monolítico de aproximadamente 382 mg que tenía un agente hidrófilo y un componente biológico (CB) se preparó según se muestra en la Tabla 1, con el grupo A1 como el grupo de control. En este ejemplo, el microorganismo beneficioso es la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón, y el agente hidrófilo empleado es celulosa microcristalina (CMC), maltodextrina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o poli(óxido de etileno) (PEO). La adición del agente hidrófilo retardará la liberación del CB de la forma de dosificación. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante.

Según se muestra en la FIG. 1, los resultados de este ejemplo reflejan un nivel de liberación controlada concedido a través del uso de una matriz comprendida por un agente hidrófilo y un CB liofilizado. Esta liberación controlada se muestra a través de un nivel muy superior de unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias de ácido láctico viables aportadas después de la exposición a medio gástrico que el control. El uso de menos agentes hidrófilos hinchables tales como CMC y maltodextrina está asociado con niveles suficientes, pero menores, de control. Un nivel de control superior se demuestra en matrices tanto de poli(óxido de etileno) como de HPMC. Así, el agente hidrófilo no se limita a un tipo particular de agente hidrófilo, con tal de que se alcance suficiente viscosidad de la matriz.

Tabla 1

Fórmulas de dosificación (mg)	A1 (CONTROL)	A2	A3	A4	A5
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150	150	150	150
HPMC	0	0	0	200	0
PEO	0	0	0	0	200
CMC	0	200	0	0	0
Maltodextrina	0	0	200	0	0
Ácido Esteárico	16	16	16	16	16
Sílice	16	16	16	16	16
PESO TOTAL	182	382	382	382	382

Ejemplo 2

Un comprimido monolítico de aproximadamente 382 mg que contenía un agente hidrófilo, un agente electrolítico y un componente biológico se preparó como se indica en la Tabla 2, con B1 como el grupo de control. La formulación emplea HPMC como el agente hidrófilo, NaHCO_3 , Na_2CO_3 o NaH_2PO_4 como el agente electrolítico y la premezcla de

bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón como el componente biológico (CB). La adición de NaHCO_3 , Na_2CO_3 o NaH_2PO_4 establece el pH dentro de la forma de dosificación. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante.

- 5 Este ejemplo demuestra, según se muestra en la FIG. 2, que el pH interno de la forma de dosificación se altera mediante la presencia de un electrolito, que afecta a la cantidad de UFC viables aportada. Este establecimiento de un pH interno particular está asociado con diferentes niveles de viabilidad para un organismo liofilizado reconstituido dado. En particular, la formulación B2, que contiene Na_2CO_3 , proporciona un pH interno que ayuda en la reconstitución de bacterias de ácido láctico viables.

Tabla 2

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	B1 (control)	B2	B3	B4
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150	150	150
HPMC	00	100	100	100
NaHCO_3	0	100	0	0
NaHCO_3	0	0	100	0
NaH_2PO_4	0	0	0	100
Ácido esteárico	16	16	16	16
Sílice	16	16	16	16
Peso Total	182	382	382	382

10 Ejemplo 3

Un comprimido monolítico de aproximadamente 382 mg que contenía un agente hidrófilo, un excipiente modificador de la liberación y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 3, con C1 como el grupo de control. El agente hidrófilo empleado es HPMC, el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina o gelatina, y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante.

- 15 Este ejemplo ilustra, según se muestra en la FIG. 3, un nivel incrementado de control posible cuando se añaden excipientes modificadores de la liberación a una matriz hinchable hidrófila. La presencia de pectina o gelatina se asocia con un grado de degradación dependiente del pH y un incremento global en la viscosidad de la matriz que retarda la liberación del CB. Esto se refleja en el incremento en UFC viables aportadas después de la exposición a pH gástrico.

Tabla 3

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	C1 (CONTROL)	C2	C3
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150	150
HPMC	0	100	100
Pectina	0	100	0
Gelatina	0	0	100
Ácido esteárico	16	16	16
Sílice	16	16	16
PESO TOTAL	182	382	382

Ejemplo 4

Un comprimido monolítico de aproximadamente 382 mg que contenía un agente hidrófilo y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 4 con C1 como el grupo de control. El agente hidrófilo empleado es pectina y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante.

- 25 Este ejemplo ilustra, según se muestra en la FIG. 4, un nivel de control posible cuando se emplea un agente hidrófilo que presenta degradación dependiente del pH y dependiente de enzimas. Este ejemplo también ilustra el uso de un agente modificador de la liberación como un agente hidrófilo. La presencia de pectina también se asocia con un

incremento global en la viscosidad de la matriz que retarda la liberación del CB. Esto se refleja en el incremento en UFC viables aportadas después de la exposición a pH gástrico.

Tabla 4

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	C1 (CONTROL)	C4
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150
Pectina	0	200
Ácido esteárico	16	16
Sílice	16	16
PESO TOTAL	182	382

Ejemplo 5

- 5 Un comprimido monolítico de aproximadamente 482 mg que contenía un agente hidrófilo, a excipiente modificador de la liberación, un agente electrolítico y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 5 con D1 como el grupo de control. El agente hidrófilo empleado es goma guar, el excipiente modificador de la liberación es pectina, el agente electrolítico es NaHCO_3 y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante.
- 10 Este ejemplo ilustra, según se muestra en la FIG. 5, la aplicación de goma de galactomanano como un agente hidrófilo en combinación con una sal sódica y un polisacárido en una matriz hinchable hidrófila. La presencia de una goma de galactomanano está asociada con un incremento global en la viscosidad de la matriz que retarda la liberación del CB y la presencia de NaHCO_3 está asociada con una modulación del pH interno favorable para la reconstitución de bacterias de ácido láctico. Esto se refleja en el incremento en las UFC de bacterias de ácido láctico viables aportadas después de la exposición a pH gástrico.
- 15

Tabla 5

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	D1 (CONTROL)	D2
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150
Guar	0	100
NaHCO_3	0	100
Pectina	0	100
Ácido esteárico	16	16
Sílice	16	16
PESO TOTAL	182	482

Ejemplo 6

- 20 Un comprimido monolítico de aproximadamente 443 mg que contenía un agente hidrófilo, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación, una carga y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 6. El polímero hidrófilo empleado es HPMC, el agente electrolítico es NaHCO_3 , el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina, la carga empleada es CMC y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. La adición de carga inerte está asociada con una fluidez del polvo incrementada, que a menudo es ventajosa durante la fabricación. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante. Se incluye cúrcuma como un colorante.
- 25 Según se representa en la FIG. 6, los resultados de este ejemplo demuestra la capacidad para la liberación controlada de CB viables a lo largo de una duración dilatada. También se muestra que la liberación controlada de la matriz hidrófila se comporta de forma similar independientemente de la duración de la exposición a medio gástrico; E1 y E2 son formulaciones idénticas que muestran la diferencia en la liberación basada en un tiempo de exposición de 1 hora o 2 horas, respectivamente.
- 30

Tabla 6

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	E1	E2
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150
HPMC	50	50
NaHCO ₃	50	50
CMC	200	200
Pectina	50	50
Ácido esteárico	16	16
Sílice	16	16
Cúrcuma	2	2
PESO TOTAL	443	443

Ejemplo 7

Un comprimido monolítico de aproximadamente 443 mg que contenía un agente hidrófilo, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación, una carga y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 6.

- 5 Según se representa en la FIG. 7, los resultados de este ejemplo demuestran la capacidad para la liberación controlada de bacterias a lo largo de una duración dilatada, por ejemplo, de cero a ocho horas. La velocidad de liberación es lineal desde cero hasta aproximadamente 8 horas.

Ejemplo 8

- 10 Un comprimido monolítico de aproximadamente 532 mg que contenía un agente hidrófilo, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación, una carga y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 8. El agente hidrófilo empleado es HPMC o PEO, el agente electrolítico es NaHCO₃, el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina, la carga empleada es CMC y la premezcla de bifidobacterium de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante. Se incluye cúrcuma como un colorante.
- 15 Según se representa en la FIG. 8, los resultados de este ejemplo demuestran la capacidad para la liberación controlada de CB a lo largo de una duración dilatada. También se muestra que la liberación controlada de la matriz hidrófila se libera en un perfil favorable para el aporte de bacterias después de ocho horas. Tal ejemplo sería útil para aportar las bacterias al intestino grueso y más allá.

Tabla 8

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	F2	F3
Premezcla bacteriana de bifidobacterium	150	150
HPMC	150	0
PEO	0	150
Pectina	100	100
NaHCO ₃	100	100
Ácido esteárico	16	16
Sílice	16	16
PESO TOTAL	532	532

Ejemplo 9

20 Cápsulas de dos piezas de aproximadamente 665 mg que contenían dos agentes hidrófilos, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 9 con G1 como el grupo de control. Los agentes hidrófilos empleados son HPMC y guar, el agente electrolítico es NaHCO₃, el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante.

25

Este ejemplo, según se representa en la FIG. 9, demuestra que la combinación de agente hidrófilo, un electrolito y un excipiente modificador de la liberación es capaz de controlar la liberación del CB de la cápsula. La flexibilidad de la forma de dosificación, tal como una formulación para un comprimido o una cápsula, proporciona una capacidad de adaptación sustancial durante la fabricación.

5

Tabla 9

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	G1 (CONTROL)	G2
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150
Pectina	0	75
HPMC	0	110
NaHCO ₃	0	110
Guar	0	200
Ácido esteárico	10	10
Sílice	10	10
PESO TOTAL	170	665

Ejemplo 10

Comprimidos monolíticos de aproximadamente 684 mg y 342 mg que contenían un agente hidrófilo, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación, una carga y un CB se prepararon según se muestra en la Tabla 10. El polímero hidrófilo empleado es HPMC, el agente electrolítico es NaHCO₃, el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina, la carga empleada es la CMC y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante.

10

Este ejemplo, según se representa en la FIG. 10, demuestra que la combinación de un agente hidrófilo y electrolito y un excipiente modificador de la liberación es capaz de un aumento a escala geométrico, conformación de los comprimidos, variación en el tamaño y el volumen, mientras que controla la liberación del CB desde la matriz. Esta flexibilidad es especialmente útil en la fabricación cuando se requieren volúmenes de formulación diferentes cuando se alteran las conformaciones y los tamaños de los comprimidos.

15

Tabla 10

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	H1	H2
Premezcla de bacterias de ácido láctico	75	150
HPMC	50	100
Pectina	50	100
NaHCO ₃	50	100
CMC	100	200
Ácido esteárico	8	16
Sílice	8	16
Cúrcuma	1	2
PESO TOTAL	342	684

Ejemplo 11

Comprimidos monolíticos de aproximadamente 684 mg que contenían un agente hidrófilo, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación, una carga y un CB se prepararon según se muestra en la Tabla 11. El polímero hidrófilo empleado es HPMC, el agente electrolítico es NaHCO₃, el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina, la carga empleada es la CMC y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante. Se incluye cúrcuma como un colorante.

20

25

Este ejemplo, según se representa en la FIG. 11, muestra la aplicación del secado de una formulación idéntica de excipientes de una premezcla antes de la formación de comprimidos (12) frente a una premezcla no secada (11).

Los efectos beneficiosos del secado se evidencian por el incremento en las UFC de bacterias de ácido láctico viables presentes en la premezcla seca.

Tabla 11

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	<i>I1</i>	<i>I2</i>
Premezcla de bacterias de ácido láctico	150	150
HPMC	100	100
Pectina	100	100
NaH(CO ₃) ₂	100	100
CMC	200	200
Ácido esteárico	8	8
Sílice	8	8
Cúrcuma	2	2
PESO TOTAL	684	684

Ejemplo 12

- 5 Un comprimido monolítico de aproximadamente 532 mg que contenía un agente hidrófilo, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación, una carga y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 12. El agente hidrófilo empleado es HPMC de viscosidad 4000 mPa o 15000 mPa, el agente electrolítico es NaHCO₃, el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina, la carga empleada es CMC y la premezcla de bifidobacterium de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante. Se incluye cúrcuma como un colorante.

Según se representa en la FIG. 12, los resultados de este ejemplo demuestran la capacidad para la liberación controlada diferencial de CB viables empleando agentes hidrófilos de diferentes viscosidades.

Tabla 12

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	<i>H1</i>	<i>H2</i>
Premezcla de bacterias de ácido láctico	75	75
HPMC, 4000 mPa	50	0
HPMC, 15000 mPa	0	50
Pectina	50	50
NaHCO ₃	50	50
CMC	100	100
Ácido esteárico	8	8
Sílice	8	8
Cúrcuma	1	1
PESO TOTAL	342	342

Ejemplo 13

- 15 Un comprimido monolítico de aproximadamente 343 mg que contenía un agente hidrófilo, un agente electrolítico, un excipiente modificador de la liberación, una carga y un CB se preparó según se muestra en la Tabla 13. El agente hidrófilo empleado es HPMC, el agente electrolítico es NaHCO₃, el excipiente modificador de la liberación empleado es pectina, la carga empleada es CMC y la premezcla de bacterias de ácido láctico de polvo liofilizado y almidón es el CB. Se incluye ácido esteárico como un agente de flujo y se emplea sílice como agente de flujo y desecante. Se incluye cúrcuma como un colorante.

Según se representa en la FIG. 13, los resultados de este ejemplo demuestran la capacidad para una estabilidad incrementada a lo largo del tiempo cuando se almacena en un entorno ambiente (25 grados C, 60% de humedad relativa), evidenciada por una cantidad relativamente constante de UFC de bacterias de ácido láctico viables.

Tabla 13

<i>Fórmulas de dosificación (mg)</i>	<i>K1</i>
Premezcla de bacterias de ácido láctico	75
HPMC	50
Pectina	50
NaHCO ₃	50
CMC	100
Ácido esteárico	8
Sílice	8
Cúrcuma	2
PESO TOTAL	343

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de aporte de formas de dosificación sólidas de liberación controlada para la administración oral de un componente biológico que comprende:
 - 5% a 40% en peso total de un agente hidrófilo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa;
- 5 5% a 40% en peso total de un agente modificador de la liberación que comprende pectina;
 - 1% a 40% en peso total de al menos un agente electrolítico seleccionado del grupo que consiste en carbonato sódico, bicarbonato sódico, fosfato sódico y carbonato cálcico;
- y
- un probiótico;
- 10 en el que dicha formulación es un comprimido monolítico.
2. El sistema de aporte según la reivindicación 1, en el que el agente electrolítico es carbonato sódico.
3. El sistema de aporte según la reivindicación 1, en el que el agente electrolítico es bicarbonato sódico.
4. El sistema de aporte según la reivindicación 1, en el que el agente electrolítico es fosfato sódico.
5. El sistema de aporte según la reivindicación 1, en el que el agente electrolítico es carbonato cálcico.
- 15 6. El sistema de aporte según la reivindicación 1, en el que el probiótico es una bacteria de ácido láctico.

9

Figura 1

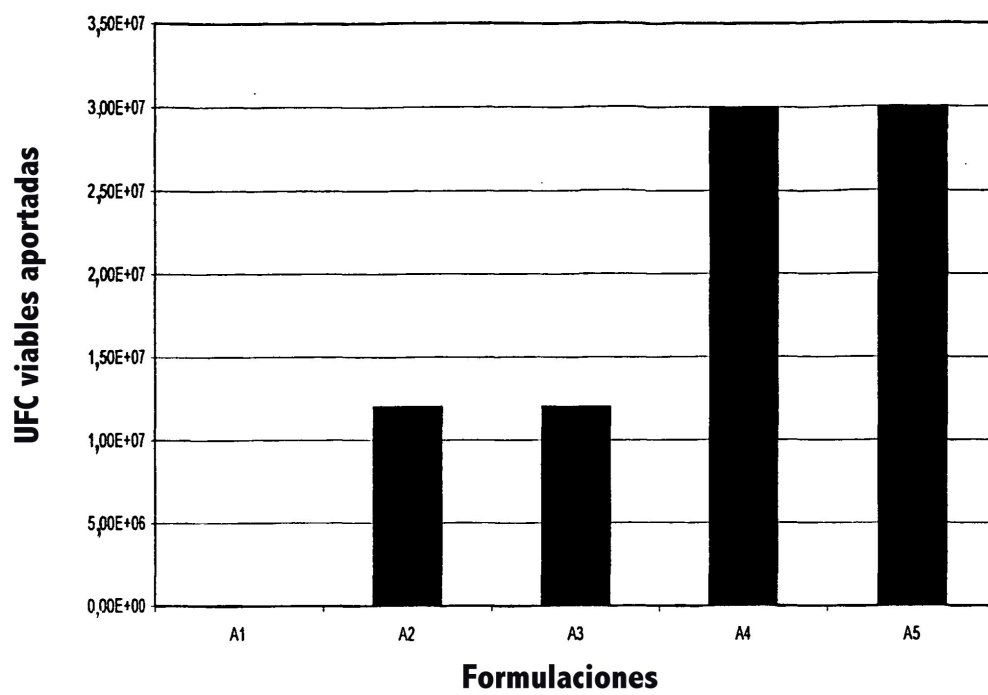


Figura 2

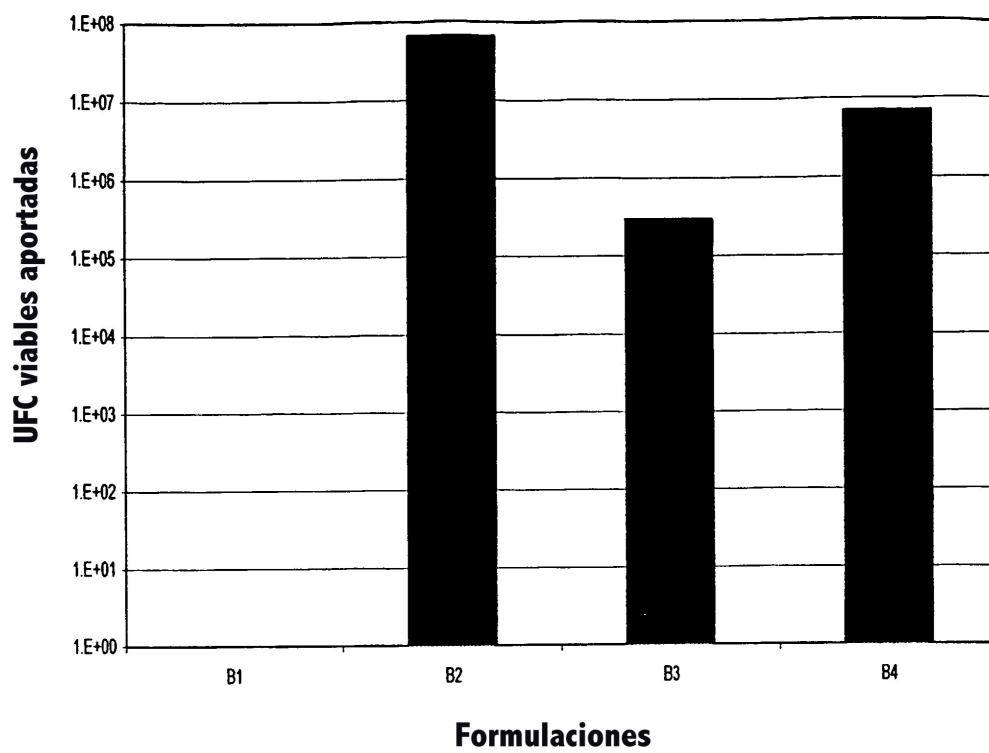


Figura 3

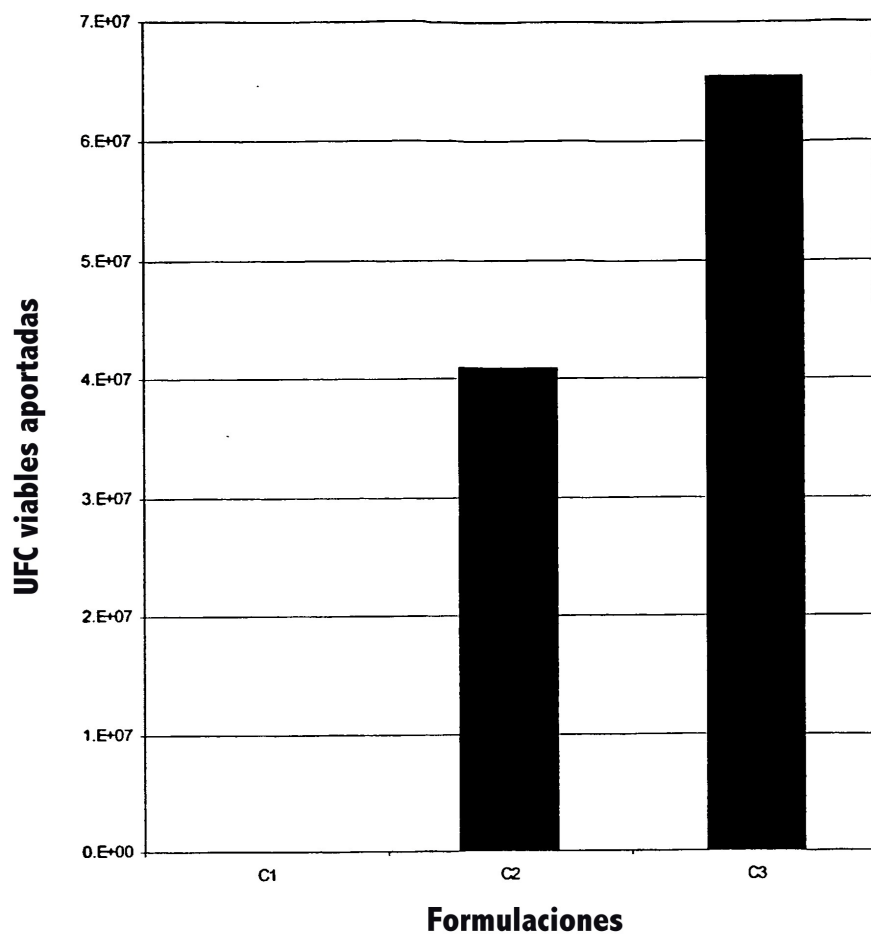


Figura 4

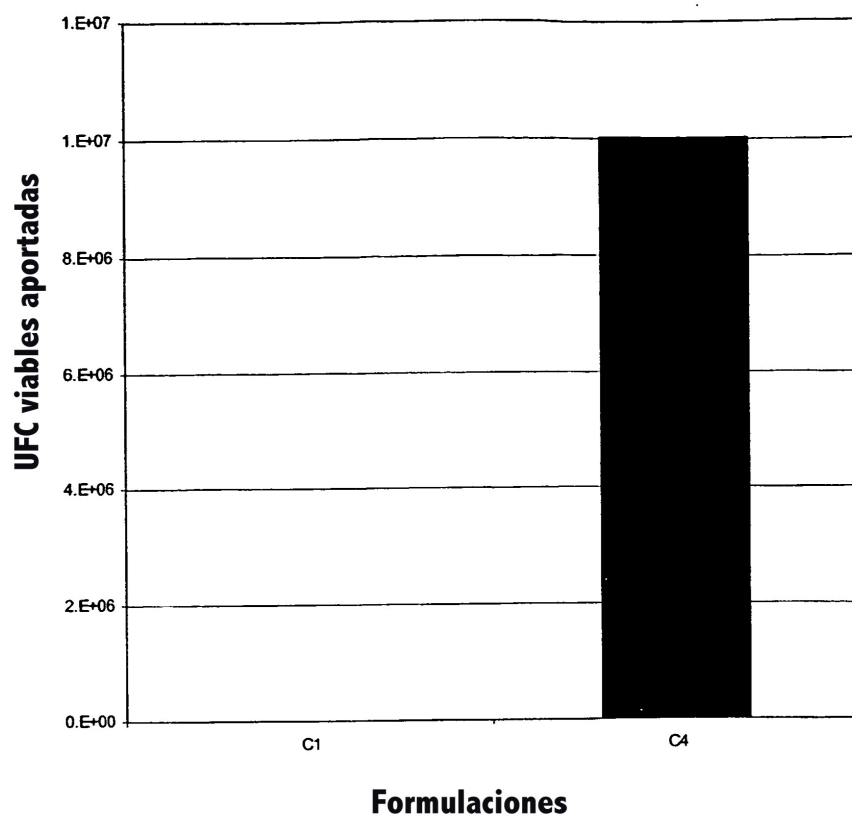


Figura 5

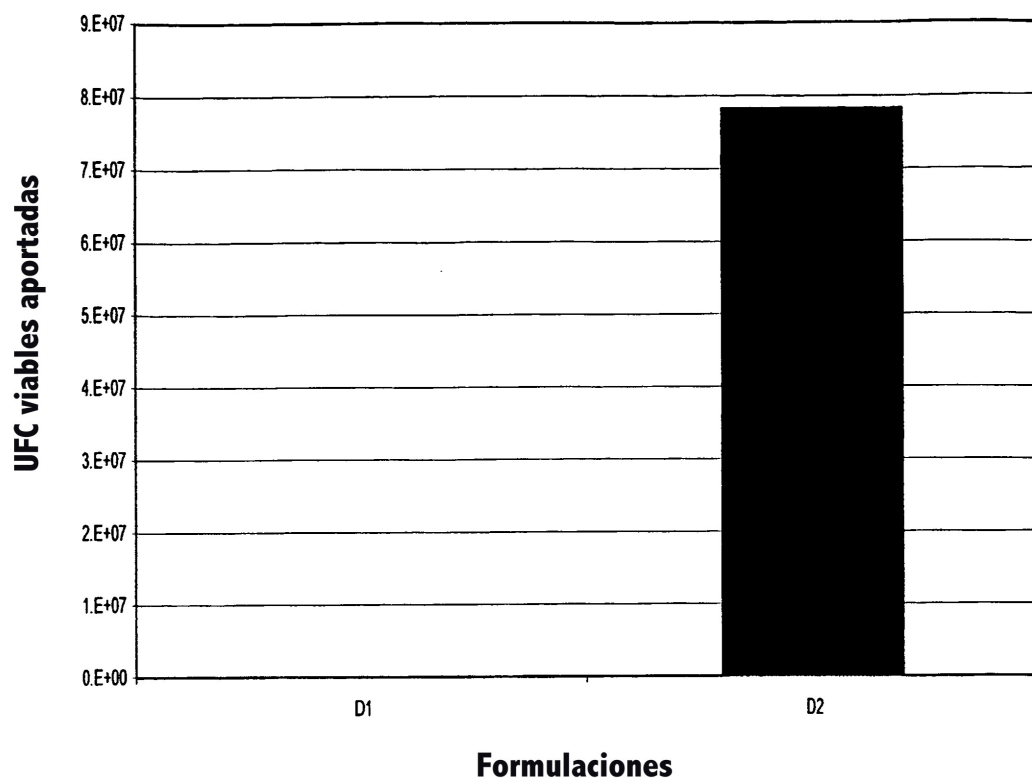


Figura 6

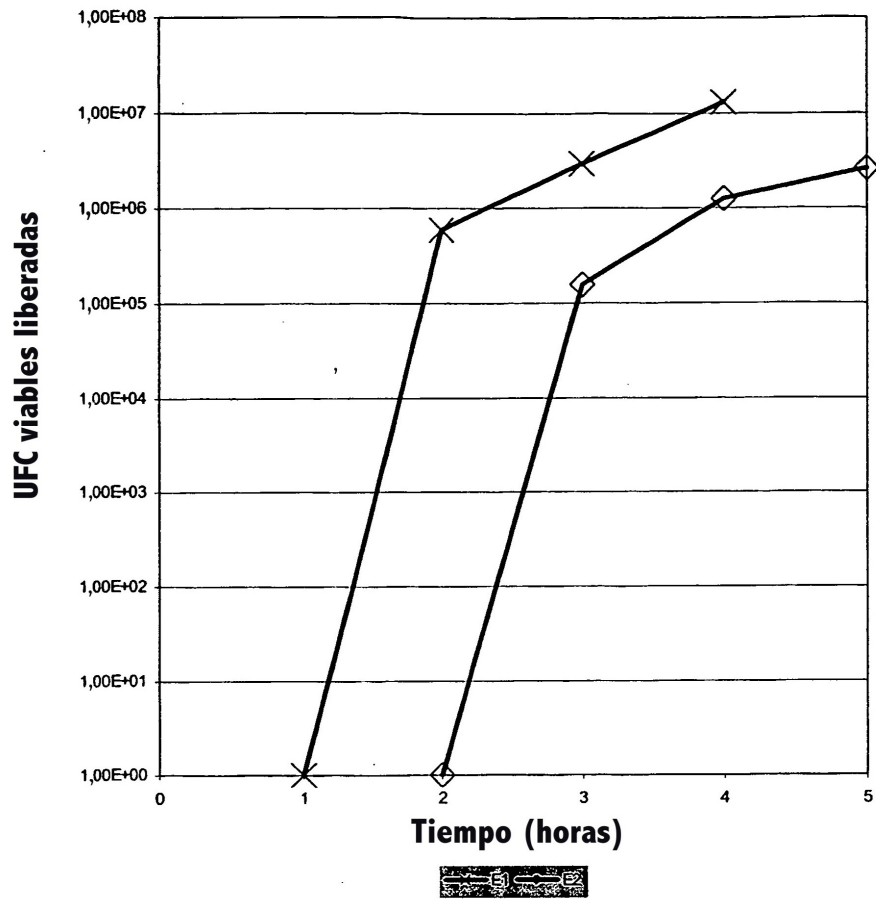


Figura 7

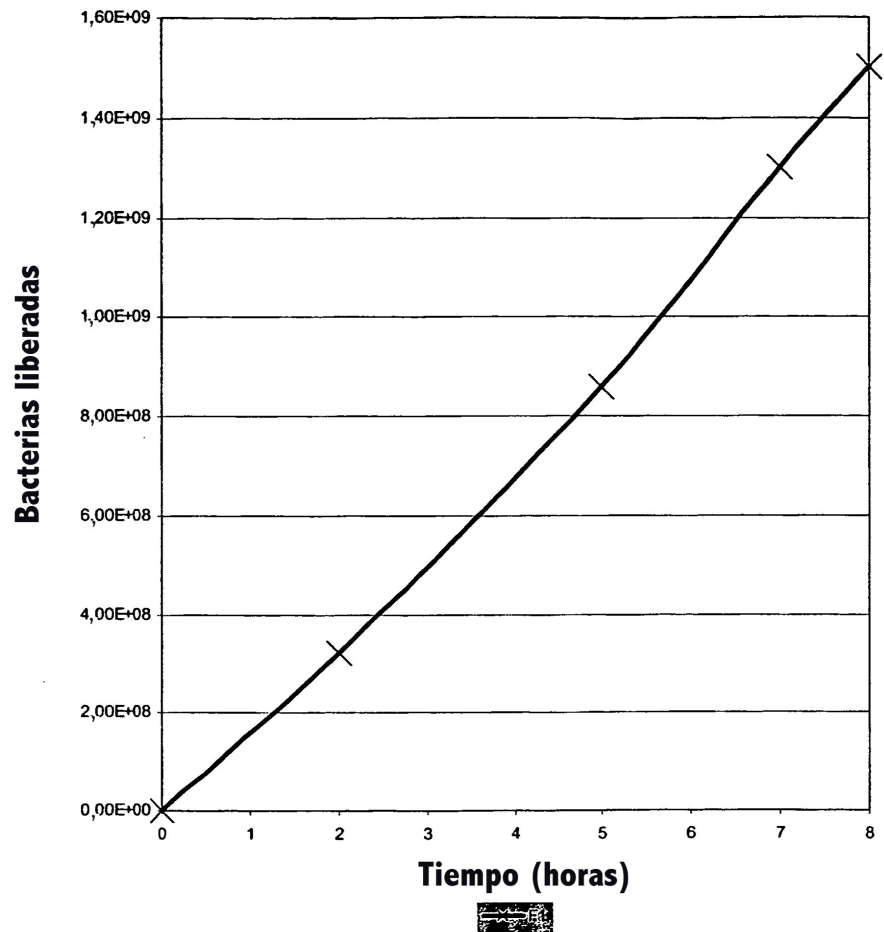


Figura 8

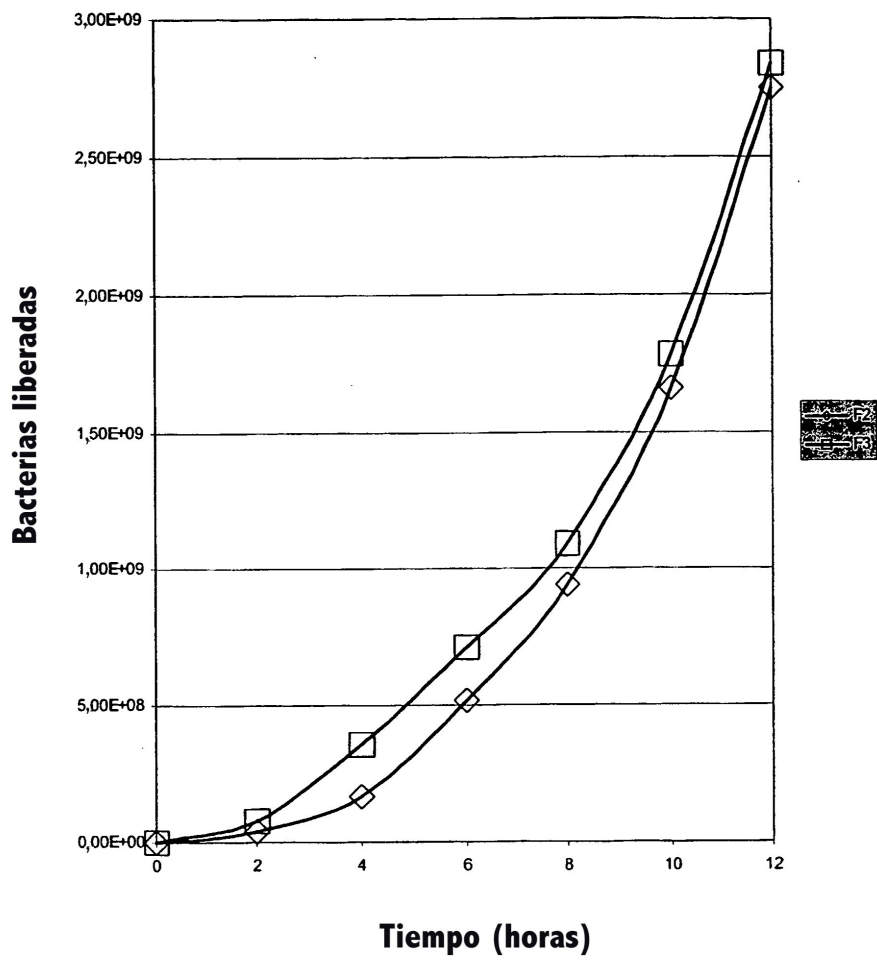


Figura 9

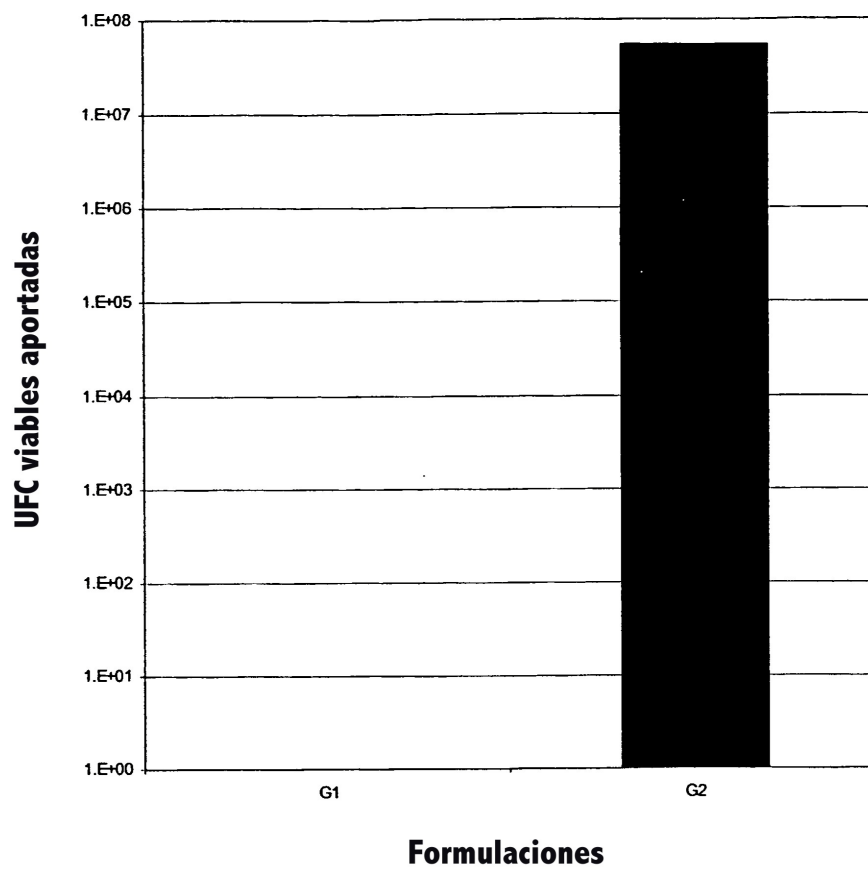


Figura 10

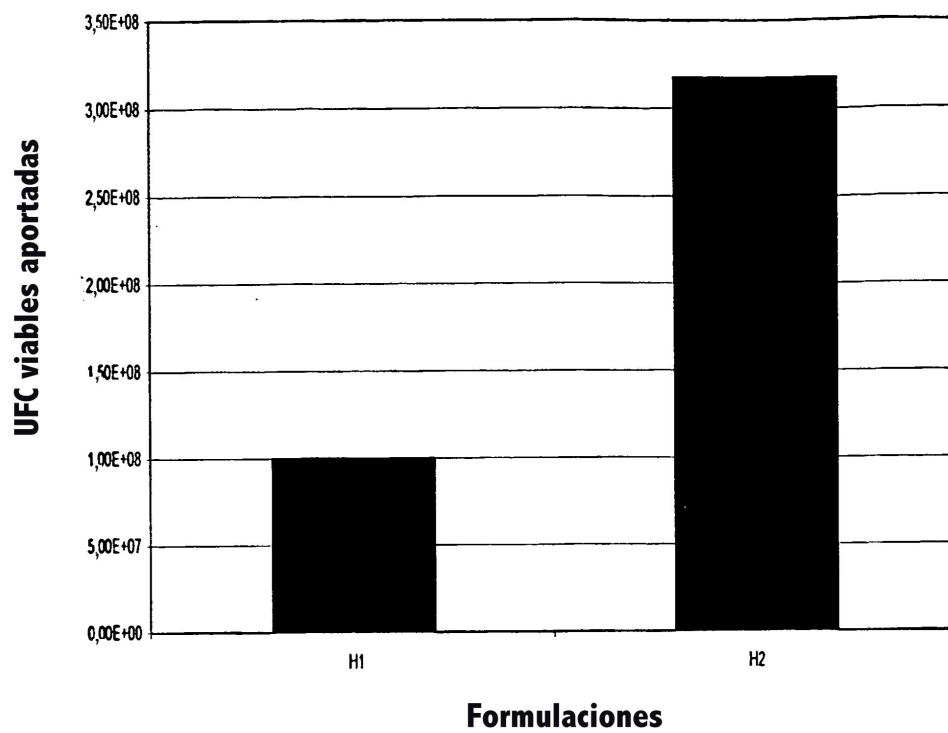


Figura 11

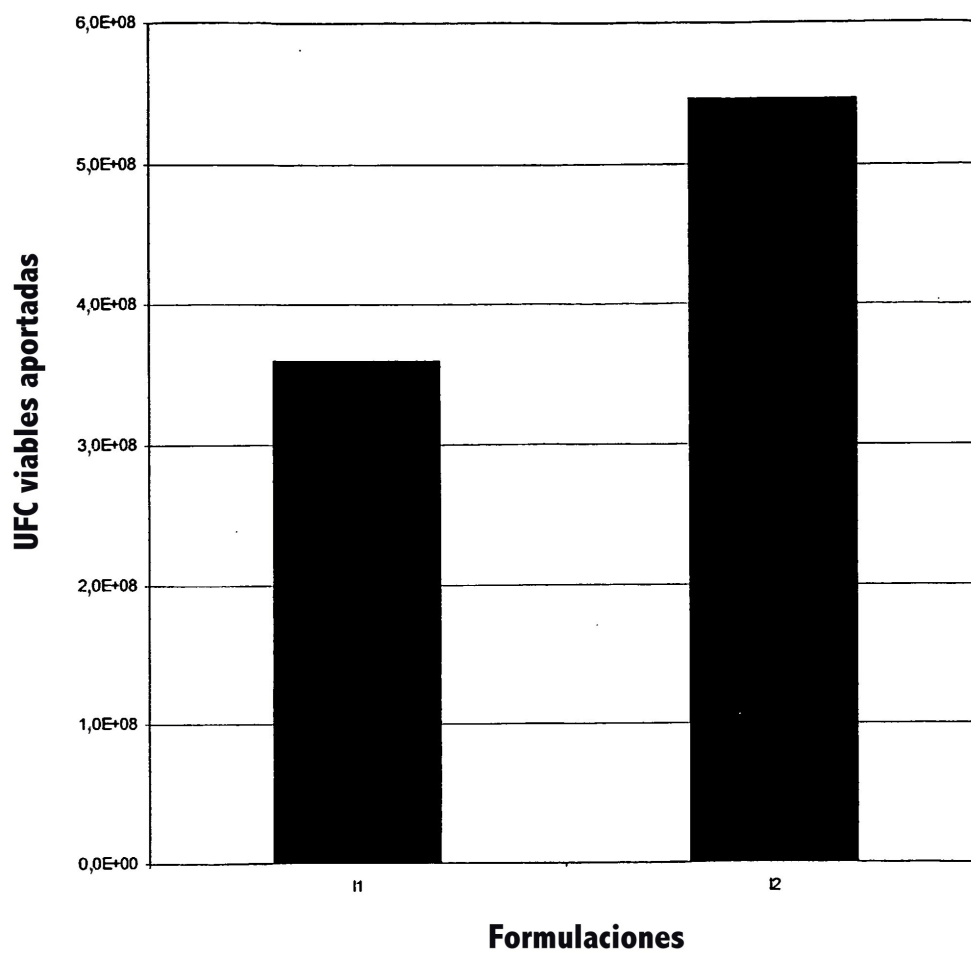


Figura 12

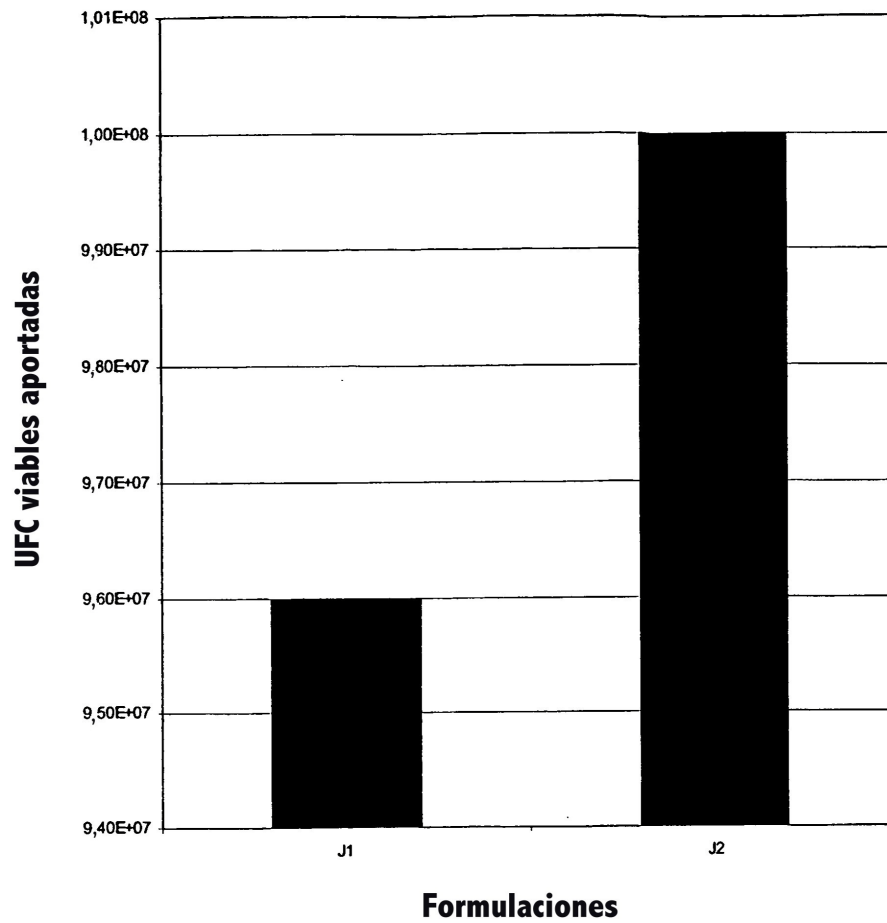


Figura 13

