

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 094**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

B65D 81/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2006 E 06777115 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 1928426**

54 Título: **Procedimiento para estabilizar formas de administración farmacéuticas que contienen microorganismos**

30 Prioridad:

29.09.2005 EP 05021254

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

05.01.2015

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**RUDOLPH, MARKUS;
HENKE, STEFAN;
MANNECK, IRIS;
PEITZ, HOLGER y
CHRIST, ANDREA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 526 094 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

Procedimiento para estabilizar formas de administración farmacéuticas que contienen microorganismos

5 La invención hace referencia a un procedimiento para estabilizar formas de administración farmacéuticas sólidas que contienen al menos una especie de microorganismos, así como un paquete que contiene a su vez un envase y una forma de administración farmacéutica que contiene al menos una especie de microorganismos.

10 Muy a menudo, las formas de administración farmacéuticas sólidas contienen microorganismos para administración por vía oral, vaginal o anal. De este modo, por ejemplo en los medicamentos de administración oral se utilizan microorganismos pro-bióticos a fin de aliviar o eliminar los síntomas provocados por la destrucción de la flora intestinal o los daños sufridos por ésta. Otro ejemplo lo constituyen los supositorios vaginales que contienen cultivos de microorganismos, por ejemplo de la cepa *Lactobacillus acidophilus*, que se emplean para estabilizar la flora vaginal y que provocan una disminución de la frecuencia de las recidivas en las infecciones de las vías urinarias (Reid G. et al.: Influence of three day antimicrobial therapy of lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections, Clin Ther 1992; 14: 11-6).

15 Para que estas preparaciones surtan efecto es necesario que los microorganismos que contienen se encuentren vivos en el momento de la aplicación y que sean capaces de reproducirse. Por ello, el objetivo de la producción de formas de administración farmacéuticas que contienen micro-organismos y el de su posterior almacenamiento es mantener tanto tiempo como sea posible la actividad de dichos microorganismos.

20 La técnica actual conoce procedimientos para la producción y almacenamiento de medicamentos que contienen microorganismos. Así, la patente EP 0 131 114 A1 describe, por ejemplo un preparado de lactobacilos producido mediante la aplicación de una suspensión de bacterias sobre un soporte en polvo o granulado y su posterior secado. Tras su producción, este preparado se introduce en un envase con una atmósfera de gas protector libre de oxígeno para mantener la actividad de los microorganismos que contiene durante su almacenamiento.

25 La patente DE 198 19 475 describe un procedimiento de secado para cultivos de microorganismos que aumenta su estabilidad de almacenamiento durante períodos prolongados. El parámetro objetivo es una actividad de agua (a_w) en la masa de secado inferior a 0,15. A fin de alcanzar este parámetro objetivo, la masa de secado debe secarse mediante un procedimiento de lecho fluidizado y/o añadirse coadyuvantes que presenten un valor $a_w \leq 0,01$.

Los procedimientos conocidos por la técnica actual para aumentar la estabilidad de almacenamiento no resultan satisfactorios, al menos por uno de los siguientes motivos:

1. los procedimientos presentan una gran complejidad técnica;
- 30 2. los requerimientos de actividad del agua que deben presentar los coadyuvantes son demasiado elevados;
3. la estabilidad de almacenamiento de las formas de administración es demasiado reducida;
4. los procedimientos son demasiado costosos desde un punto de vista comercial;
5. los procedimientos provocan daños térmicos en los cultivos de microorganismos y/o en los principios activos y los coadyuvantes.

35 Es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento que elimine las desventajas descritas que presentan las técnicas actuales. En particular, la ejecución del procedimiento debe ser sencilla y económica, permitir el empleo de coadyuvantes de cualquier actividad de agua, no provocar efectos térmicos sobre los organismos ni sobre la forma de administración que los contiene y permitir que la actividad de los microorganismos se mantenga durante todo el período de almacenamiento del medicamento, es decir, hasta su toma por el paciente.

40 Sorprendentemente, este objetivo se alcanza al introducir una forma de administración sólida que contiene microorganismos, producida mediante técnicas conocidas, en un envase en cuyas paredes interiores fueron incorporados, al menos parcialmente, un absorbente y como mínimo una sustancia canalizante. Por consiguiente, el objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para estabilizar una forma de administración farmacéutica sólida que contiene al menos un cultivo de microorganismos, caracterizada porque dicha forma de administración farmacéutica sólida se encuentra en un envase de polímero cuyas paredes interiores incorporan, al menos parcialmente, un absorbente y como mínimo una sustancia canalizante, donde las sustancia canalizantes que se encuentran presentes son poliglicoles, alcoholes etilvinílicos, glicerina, alcoholes poliviniléticos, polvinilpirrolidona, vinilpirrolidona, N-metilpirrolidona, polisacáridos, sacáridos y/o alcoholes de azúcar y como absorbentes se encuentran presentes un tamiz molecular o gel de sílice.

45

Tras la introducción de la forma de administración farmacéutica sólida en el envase, éste se cierra, por ejemplo con una tapa. Por paredes interiores se entiende la superficie que da hacia el interior de la/s pared/es del envase, es decir, la/s superficie/s del envase que está/n en contacto con la forma de administración farmacéutica sólida que contiene dicho envase.

5 Este procedimiento puede utilizarse con todas las formas de administración farmacéuticas sólidas que a temperatura ambiente se encuentran en estado sólido y se destinan, por ejemplo, a la administración oral, anal o vaginal. Se incluyen todas las formas de administración farmacéuticas sólidas que tras su extracción del envase están destinadas a su administración directa, como por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas duras, granulados, pelets, polvos, supositorios, pero también aquellas que deben transformarse previamente en formas administrables, como por ejemplo, jugos secos, a modo de ejemplo en forma de polvos, que deben transformarse en disoluciones antes de su administración. Las formas de administración farmacéutica preferidas son comprimidos, grageas, cápsulas duras, granulados, supositorios, pelets o polvo. Las cápsulas duras poseen una cubierta sin aditivos plastificantes, pueden dividirse en dos mitades, inferior y superior, y están formadas por gelatina o almidón, por ejemplo.

15 En todo este texto, por forma de administración farmacéutica se entienden las diversas formas de administración técnica conocidas para la administración de fármacos a seres humanos o animales. Así pues, la expresión «forma de administración farmacéutica» es independiente de una situación jurídica determinada y no se limita en absoluto a los medicamentos, pues puede contener diversas sustancias, como por ejemplo, fármacos, complementos alimenticios y/o ingredientes funcionales. Algunos ejemplos de formas de administración farmacéuticas en el sentido de la presente invención se pueden presentar como medicamentos y complementos alimenticios.

Como microorganismos pueden contener todos los microorganismos que están presentes normalmente en un cuerpo humano o animal sano o bien que tienen un efecto saludable sobre cuerpos humanos o animales sanos, con trastornos o enfermos. Los microorganismos que pueden contener son, por ejemplo, bacterias, hongos y/o levaduras.

25 Los microorganismos preferibles son levaduras vivas, como por ejemplo *Saccharomyces boulardii*, y/o bacterias, de preferencia bacterias y, de forma especialmente preferente, bacterias probióticas, como por ejemplo, lactobacilos, bifidobacterias o estreptococos. Se consideran como especialmente preferentes las especies: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y/o *Lactococcus lactis*.

35 Los envases consisten en recipientes de polímeros. Los absorbentes y las sustancias canalizantes pueden estar incorporados directa y conjuntamente en la/s pared/es interior/es del polímero que forman el recipiente o bien aplicarse como una capa sobre la pared interior del recipiente de polímero. Asimismo, el absorbente y las sustancias canalizantes pueden estar incorporados en una incrustación introducida en el envase, de modo que al menos una parte de la pared interior del envase quede revestida por dicha incrustación.

40 Son recipientes en el sentido de la presente invención tanto los recipientes de dosis única, por ejemplo, los envases por compresión (blísteres), como los recipientes para varias dosis, como por ejemplo los recipientes de tapa roscada o los tubos de comprimidos.

45 Los polímeros que mezclados con los absorbentes y las sustancias canalizantes pueden utilizarse son, en particular, los termoplásticos, como por ejemplo las poliolefinas, como el polietileno y/o el polipropileno, el poliisopreno, el polibutadieno, el polibuteno, el polisiloxano, la poliamida, los copolímeros de etileno-vinilacetato, los copolímeros de etileno-metacrilato, los poliestiroles, los poliésteres, los polianhídridos, los poliacrilonitrilos, los polisulfonatos, las poliesteramidas, los poliésteres acrílicos, el anhídrido de ácido propileno-maleico, el anhídrido de ácido polietileno-maleico, los uretanos de polietileno, los alcoholes polietileno-etilvinílicos, el nylon de polietileno y/o los poliuretanos. Las paredes provistas de absorbentes y sustancias canalizantes en su superficie interior presentan un contenido en polímeros del 10% al 90% en peso, referido al peso total de la mezcla de polímeros, sustancias canalizantes y absorbentes.

50 Como absorbente puede utilizarse en principio cualquier tipo de agente secante, es decir, de aglutinante de humedad. Entran en consideración tres grupos de agentes secantes:

El primer grupo comprende sustancias químicas que forman hidratos con el agua. Algunos ejemplos de estas sustancias químicas son las sales anhídridas que tienden a absorber agua o humedad, formando así un hidrato estable. La humedad se absorbe y una reacción química impide su liberación.

5 El segundo grupo de agentes secantes comprende sustancias reactivas. Estas sustancias reaccionan con el agua o la humedad formando una nueva sustancia. Las sustancias así formadas normalmente son estables a bajas temperaturas y sólo son reversibles mediante el empleo de grandes cantidades de energía. Este tipo de agentes secantes se utiliza sobre todo para secar disolventes y como material para absorber agua en los polímeros, los cuales deben mantenerse en un estado de humedad reducida.

10 El grupo de los agentes secantes absorbe la humedad por adsorción física. El agente secante contiene partículas provistas de capilares finos en los que penetra la humedad. Las propiedades de absorción están determinadas por el tamaño de los poros de los capilares, así como por su densidad dentro del agente secante. Algunos ejemplos de dichos agentes secantes son los tamices moleculares o los geles de sílice. Los agentes secantes se encuentran contenidos en el envase porque son casi inertes e insolubles en agua. Se prefieren en particular los tamices moleculares con un tamaño de poro de 3 a 15 angströms y/o los geles de sílice con un tamaño de poro de 24 angströms.

15 Las sustancias canalizantes consisten en los poliglicoles, los alcoholes de etilvinilo, la glicerina, los alcoholes de polivinilo, la polivinilpirrolidona, la vinilpirrolidona, la N-metil-pirrolidona, los polisacáridos, los sacáridos y/o los alcoholes de azúcares. Entre los poliglicoles se prefieren el polietilenglicol y/o el polipropilenglicol. Como sacáridos se pueden utilizar, por ejemplo, glucosa, manosa, galactosa y/o fructosa. Como alcoholes de azúcares se pueden emplear, por ejemplo, manitol, sorbitol, hexitol, dulcitol, xilitol, ribitol y/o eritrol. Como polisacáridos se entiende, por ejemplo, la dextrina y/o el almidón hidrolizado.

20 En las paredes interiores provistas de absorbentes y sustancias canalizantes, estas últimas pueden presentar una proporción del 10% al 40% en peso, referido al peso total de la mezcla de polímeros, sustancias canalizantes y absorbentes.

25 Los absorbentes y las sustancias canalizantes se encuentran incorporados total o parcialmente en la superficie de las/s pared/es interior/es del recipiente. Parcialmente significa que al menos una parte de la superficie total que forma la/s pared/es interior/es del recipiente contiene absorbentes y sustancias canalizantes. Totalmente significa que la superficie total que forma la/s pared/es interior/es del recipiente contiene absorbentes y sustancias canalizantes. En una forma de ejecución ventajosa contiene absorbentes y sustancias canalizantes al menos en un 10%, con preferencia al menos en un 50% y con especial preferencia al menos en un 90% de las paredes interiores, referido a la superficie interior total del recipiente.

30 Las técnicas actuales conocen polímeros que contienen absorbentes y sustancias canalizantes, y recipientes realizados con dichos polímeros que pueden utilizarse para el procedimiento según la invención, y que se describen, por ejemplo en las patentes WO 97/32663 A1, EP 1000873 A2, WO 03/086900 A1, EP 1421991 A1 y WO 00/76879 A1. Los envases que pueden emplearse para el procedimiento de la presente invención están disponibles comercialmente, siendo ofrecidas, por ejemplo, por la empresa Capitol Specialty Plastics Inc., 2039 McMillan Street Auburn, de Alabama, Estados Unidos, con la marca Activ-Vial o por la Streptococcus thermophilus empresa Süd Chemie, Osterrieder Str. 15, 85368 Moosburg, Alemania, con el nombre comercial 2 AP Multipolymer.

40 El procedimiento según la invención permite la preparación asequible de formas de administración farmacéuticas sólidas estables que contienen al menos un cultivo de microorganismos. Éstas pueden producirse, por ejemplo, con materias primas de bajo precio que, según los conocimientos técnicos actuales, no pueden utilizarse como material de partida debido a sus elevados valores de actividad de agua o que deben secarse en pasos adicionales anteriores y/o posteriores a su procesado como forma de administración farmacéutica.

45 Sorprendentemente, el procedimiento según la invención también permite preparar productos comercializables de formas de administración farmacéuticas sólidas que contienen al menos un cultivo de microorganismos que, de acuerdo con los conocimientos actuales de la técnica, no podían comercializarse debido a su falta de estabilidad de almacenamiento. Tras la introducción de la forma de administración en el envase, los absorbentes integrados en la/s pared/es interior/es del envase absorben continuamente el agua de la forma de administración durante un período prolongado. Esta absorción de agua tiene lugar en toda la superficie y en condiciones suaves, lo que permite estabilizar la forma de administración farmacéutica sólida durante su almacenamiento.

50 Un secado posterior a la producción no permite una estabilización de una forma de administración farmacéutica sólida que contiene al menos un cultivo de microorganismos comparable a la que puede obtenerse con el procedimiento según la invención, ya que un secado prolongado no puede realizarse en la práctica en condiciones suaves similares por motivos de tiempo y costes, y un secado a una temperatura superior provoca daños en la forma de administración farmacéutica, especialmente en los cultivos de microorganismos que esta última contiene.

El efecto estabilizador del procedimiento según la invención se basa en la influencia del envase sobre la forma de administración farmacéutica sólida, la cual permite el almacenamiento estable de ésta. Así pues, para lograr el

efecto según la invención es necesario que la forma de administración farmacéutica sólida se encuentre dentro del envase, es decir que dicha forma de administración y el envase formen un paquete.

Por lo tanto, también es objeto de la presente invención un paquete que comprende un envase según la reivindicación 5.

5 El paquete puede contener cualquier forma de administración farmacéutica sólida que a su vez contiene al menos un cultivo de microorganismos. En una forma de ejecución preferible de la invención, el paquete contiene como forma de administración farmacéutica sólida una determinada forma de administración farmacéutica sólida para administración oral, en particular un comprimido, una gragea, una cápsula dura, un granulado, un supositorio o polvo. La forma de administración farmacéutica sólida que contiene el paquete puede contener a su vez la cantidad de microorganismos necesaria para el fin correspondiente. Preferiblemente, la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete contiene entre 10^9 y 10^{12} microorganismos probióticos, con especial preferencia entre 10^5 y 10^{11} , y en el mejor de los casos entre 10^7 y 10^{10} .

15 Tras una administración peroral, gran parte de los microorganismos probióticos son desactivados al pasar por el estómago antes de lograr su efecto saludable en el intestino humano o animal. Por ello, para garantizar una actividad suficientemente elevada de los microorganismos probióticos en el intestino humano o animal es preferible que la forma de administración farmacéutica oral sólida que contiene el paquete esté provista de un recubrimiento que proteja a los microorganismos contra su inactivación al pasar por el estómago, pero que se disuelva en el intestino de forma que los microorganismos puedan liberarse en éste último. Puede utilizarse cualquier recubrimiento, prefiriéndose los sistemas controlados por pH, como por ejemplo, los revestimientos resistentes a los jugos gástricos, es decir, los revestimientos de materiales que no se disuelven en los jugos gástricos ácidos y sí en el intestino (alcalino), o revestimientos controlados por tiempo, es decir, aquellos que tras su administración oral a seres humanos o animales se disuelven tras un tiempo predeterminado, independientemente del pH del entorno, debiéndose ajustar dicho tiempo de manera que se corresponda con la duración del trayecto de la forma de administración desde la toma del preparado hasta su llegada al lugar de destino en el intestino. De forma alternativa, el recubrimiento protector puede aplicarse directamente a los microorganismos, en lugar de a la totalidad de la forma de administración farmacéutica sólida.

25 En otra forma preferible de ejecución, la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el paquete, en particular si está destinada a una administración oral, contiene otros aditivos nutritivos aparte de los microorganismos probióticos. Los aditivos nutritivos que puede contener son preferiblemente vitaminas, minerales, oligoelementos, fibras, enzimas, extractos vegetales, proteínas, hidratos de carbono y/o grasas. Si la forma de administración oral contiene aditivos nutritivos cuya digestión comienza en el estómago, como por ejemplo las proteínas, es importante que dichos aditivos nutritivos no estén totalmente cubiertos por el recubrimiento protector.

35 En la patente EP 931 543 A1 se describen formas de administración oral farmacéuticas que contienen microorganismos probióticos y otros aditivos nutritivos. Como se indica en dicha patente, las formulaciones que contienen microorganismos probióticos junto con los aditivos nutritivos antes descritos son inestables. No obstante, a fin de proporcionar una forma de administración oral que contenga microorganismos probióticos y aditivos nutritivos, se propone que los microorganismos probióticos y los aditivos nutritivos se distribuyan en capas separadas de un comprimido multi-capa. Para lograr una buena estabilidad, la capa que contiene los microorganismos debe presentar un contenido de agua sumamente bajo, para lo cual los cultivos de microorganismos y el material de soporte deben secarse minuciosamente antes de su mezcla. Sin embargo, el secado necesario de los microorganismos y del material de soporte, así como la formulación en forma de comprimido multi-capa, resultan técnicamente complejos, requieren mucho tiempo y conllevan elevados costes de producción.

45 Sorprendentemente se observó que pueden producirse formas de administración farmacéuticas sólidas que contienen al menos un cultivo de microorganismos y aditivos nutritivos con estabilidad de almacenamiento sin secar previamente los microorganismos y el material de soporte, y/o sin que los microorganismos y los aditivos nutritivos deban encontrarse en capas separadas, siempre que la forma de administración farmacéutica sólida que contiene dichos microorganismos y aditivos nutritivos se introduzca en un envase en cuya/s pared/es interior/es se haya integrado, al menos parcialmente, como mínimo una sustancia canalizante junto con al menos un absorbente, de tal modo que se forme un paquete que comprenda dicho envase, así como la forma de administración farmacéutica sólida que contiene los microorganismos. Por lo tanto, el objeto de la presente invención es igualmente un paquete que comprende un envase, en cuya/s pared/es interior/es esté integrado al menos parcialmente una sustancia canalizante como mínimo junto con al menos un absorbente, así como una forma de administración farmacéutica sólida que contiene al menos un cultivo de microorganismos y al menos un aditivo nutritivo. Preferiblemente, el/los aditivo/s nutritivo/s y los microorganismos contenidos en la forma de administración farmacéutica incluida en el paquete pueden estar mezclados sin que ello provoque inestabilidad en el producto. Con ello se elimina la limitación a formulaciones de estructura estratificada, en particular los comprimidos multi-capa, que implican los conocimientos técnicos actuales.

Las vitaminas contenidas preferiblemente en el paquete según la invención que contiene la forma de administración farmacéutica sólida son la vitamina A (β -carotina), las carotenoides, la vitamina D, la vitamina C, la vitamina E, las vitaminas del complejo B y/o la vitamina K, así como composiciones afines a éstas con actividad comparable. Como vitaminas del complejo B pueden contener preferiblemente el ácido fólico, el ácido tetrahidrofólico y/o sus derivados, en particular el ácido (6S) tetrahidrofólico, el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, el ácido 5 formil-(6S)-tetrahidrofólico, el ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, el ácido 5,10 metileo-(6R)-tetrahidrofólico, el ácido 5,10-metenil-(6R) tetrahidrofólico y/o el ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico. La cantidad de vitaminas se basa por regla general en la dosis mínima necesaria recomendada para cada vitamina, si bien ésta puede superarse en un 50% a 300% como promedio. El intervalo para la vitamina C se sitúa entre 50 y 300 mg, para la vitamina E entre 10 y 50 mg, para la vitamina A \leq 1,5 mg y para las vitaminas del complejo B entre 10 μ g y 20 mg.

Los minerales contenidos en la forma de administración farmacéutica sólida incluida en el paquete según la invención son preferiblemente sales comestibles orgánicas o inorgánicas de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc y/o hierro, en particular en forma de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, bifosfatos, sulfatos, bisulfatos, cloruros, fluoruros, citratos y/o lactatos. La cantidad de minerales referida al peso total de la forma de administración farmacéutica sólida asciende preferiblemente al 20% hasta el 40% en peso. Preferiblemente, la forma de administración sólida contiene los siguientes oligoelementos: silicio, cromo, manganeso, yodo, molibdeno y/o selenio.

La forma de administración farmacéutica sólida incluida en el paquete según la invención contiene preferiblemente las siguientes fibras: salvado de soja, salvado de maíz, salvado de trigo y/o cereales triturados, con especial preferencia salvado de soja. La proporción de fibras respecto al peso total de la forma de administración farmacéutica sólida ascenderá preferiblemente al 2% hasta el 50% en peso.

Las enzimas y coenzimas preferibles son lipasas y/o proteasas o bien coenzimas Q, superoxidismutasa y/o glutationperoxidasa, que facilitan la función del estómago y/o de los intestinos y/o estimulan el metabolismo. Estas sustancias pueden introducirse en las cantidades y formas conocidas.

La forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete contemplado en la presente invención puede contener además otras sustancias prebióticas, con preferencia oligofruktosa y/u otros oligosacáridos.

Como extractos vegetales son preferibles los extractos secos y, en particular aquellos que contienen bioflavonoides, polifenoles, fitoestrógenos y/o saponinas, como por ejemplo, extractos de equinacea.

La forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete según la invención contiene preferiblemente las siguientes proteínas: proteína de soja y/o proteína de suero de leche, y/o grasas que contienen ácidos grasos poliinsaturados.

La forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete según la invención puede contener además otros coadyuvantes y aditivos, dependiendo de su forma de ejecución. La elección de los coadyuvantes y/o aditivos dependerá de las disposiciones de la reglamentación alimentaria del país en el que se utilice la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete. Los coadyuvantes y/o aditivos que pueden utilizarse son, por ejemplo, comprimidos, comprimidos multi-capa, grageas, cápsulas duras, granulados, preparaciones en forma de pelets y/o polvo, almidón (por ejemplo, almidón de maíz), talco, celulosa microcristalina, lactosa, dióxido de silicio de alta dispersión, polivinilpirrolidona y/o celulosa en polvo. Otros ingredientes que pueden utilizarse como aglutinantes o antiaglomerantes son: los carbohidratos, como por ejemplo la manita, la sorbita, la xilita, la glucosa, la sucrosa, la fructosa, la maltosa, la dextrosa, la maltodextrina y/o el caolín y/o los derivados de celulosa, como por ejemplo, la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y/o la hidroxipropilmetilcelulosa y/o el carbonato de calcio, y el estearato de calcio, de magnesio y/o de glicerina. Asimismo, la forma de administración farmacéutica sólida contenida en el paquete puede incluir colorantes, saborizantes y/o aromatizantes, así como lubricantes, antioxidantes y/o estabilizadores. El contenido de estas sustancias básicas se regula por un lado según el contenido deseado de microorganismos probióticos, vitaminas, enzimas, fibras, etc., y por otro lado según los criterios que determinan las propiedades mecánicas y físicas de la forma de administración oral, como por ejemplo, dureza, compresibilidad, tamaño, color y/o forma.

La producción de la forma de administración oral según la invención puede realizarse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos se describen, por ejemplo, en H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, Stuttgart, 1978, o en K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, Pharmazeutische Technologie, Stuttgart, 1986. Se incluyen aquí como referencia, formando así parte de la exposición de la invención.

Los ejemplos a continuación, que no son exhaustivos, explican la invención.

Ejemplo 1:

Comprimido de tres capas, análogo a la que figura en la patente EP 931 543 A1, que contiene bacterias probióticas.

Producción:

5 Mezclas al 3% en peso de preparaciones bacterianas (que contienen *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 10,5% en peso de inulina, 8,6% en peso de fosfato de calcio, 5,7% en peso de celulosa, 2,3% en peso de coadyuvantes (activadores, antiaglomerantes) (primera capa), minerales, oligoelementos, colorantes, activadores, antiaglomerantes, celulosa (segunda capa), así como vitaminas, oligoelementos, activadores, antiaglomerantes y celulosa (tercera capa) (todos los datos de porcentaje se refieren al peso total del comprimido) fueron comprimidos sucesivamente en una prensa (rotativa) para comprimidos de tres capas de la empresa E. Hata formando un comprimido ovalado de tres capas de dimensiones 18 mm x 8 mm. A continuación, a los comprimidos así obtenidos se les aplicó una película de recubrimiento (hecha de una solución acuosa que contiene hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y un agente antiaglomerante). El recubrimiento ascendió al 5% en peso referido al peso del núcleo, lo que correspondía a 11 mg/cm² de la superficie del comprimido. Se obtuvieron comprimidos recubiertos de tres capas con un peso unitario de 1050 mg.

Almacenamiento y ensayo:

15 La estabilidad de los comprimidos recubiertos se comprobó mediante estudios de estabilidad. Para ello, los comprimidos recubiertos fueron introducidas en un envase en cuyas paredes interiores se había incorporado una sustancia canalizante junto con un absorbente (envase A), o bien en un frasco de polipropileno con tapa roscada (envase B), los cuales se almacenaron a una temperatura de 40°C/75% HR. Tras los tiempos preestablecidos se extrajeron del almacén y se contó el número de microorganismos que contenían utilizando el procedimiento de fusión de placas de Koch. Los resultados se presentan en la tabla 1 (media de tres cargas).

20

Tabla 1

Parámetro de la prueba	Inicio	Condiciones de almacenamiento 40 °C/75 % rF	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	1,4·10 ⁸	5,9·10 ⁷	4,6·10 ⁷
		Envase B	
Cultivos probióticos [KBE]	1,4·10 ⁸	2,5·10 ³	<1,0·10 ³

Ejemplo 2:

Comprimido que contiene bacterias, vitaminas y minerales.

25 Producción:

Una mezcla de 50% en peso de sorbita, 7,7% en peso de mezcla de vitaminas, 24% en peso de minerales, 3% en peso de preparación bacteriana (que contiene *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 6% en peso de antiaglomerantes, 4,5% en peso de colorantes, 2,3% en peso de acidificantes, 2,2% en peso de aromatizantes y 0,06% de edulcorantes, se comprimó en una prensa excéntrica E1 de la empresa Fette hasta formar un comprimido redondo ligeramente ovalado con un peso de 1000 mg y un diámetro de 15 mm.

30

Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. En este ejemplo, el envase B es un frasco de polipropileno con tapa roscada y una cápsula de agente secante. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

Parámetro de la prueba	Inicio	Condiciones de almacenamiento <u>40 °C/75 % rF</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$5,3 \cdot 10^7$	$3,9 \cdot 10^7$	$3,0 \cdot 10^7$
		Envase B	
Cultivos probióticos [KBE]	$5,3 \cdot 10^7$	$5,4 \cdot 10^6$	$<1,0 \cdot 10^3$

Ejemplo 3:

Granulado que contiene una preparación bacteriana.

- 5 En un granulador GPCG 3 (tobera de 0,5 mm) de la empresa Glatt se granuló una preparación bacteriana con una solución acuosa de gelatina a una temperatura de entrada de aire de 65°C, una temperatura de salida de aire de aprox. 45°C y una velocidad de pulverización de 12 g/min.

Ejemplo 4:

Cápsula de gelatina dura que contiene una preparación bacteriana.

- 10 Se introdujo una mezcla de 98% de preparación bacteriana, 1% de ácido ascórbico y 1% de inulina en una cápsula de gelatina dura (tamaño 0).

Ejemplo 5:

Cápsula de gelatina dura que contiene una preparación bacteriana

- 15 Se introdujo una mezcla que contenía al menos una preparación bacteriana (que contenía a su vez Lactobacillus casei, Lactococcus lactis, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum) en una cápsula de gelatina dura (tamaño 0).

Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. En este ejemplo, el envase B es un blíster de polímero orgánico y aluminio. Los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3

Parámetro de la prueba	Inicio	Condiciones de almacenamiento <u>40 °C/75 % rF</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$1,1 \cdot 10^{10}$	$2,8 \cdot 10^9$	$1,6 \cdot 10^9$
		Envase B	
Cultivos probióticos [KBE]	$1,1 \cdot 10^{10}$	-	$<1,0 \cdot 10^3$

Ejemplo 6:

Cápsula de gelatina dura que contiene una preparación bacteriana

Se introdujo una mezcla de una preparación bacteriana (que contenía Lactobacillus GG), celulosa microcristalina y estearato de magnesio en una cápsula de gelatina dura (tamaño 0).

- 5 Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en la tabla 4.

Tabla 4

Parámetro de la prueba	Inicio	Condiciones de almacenamiento 40 °C/75 % rF	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$2,4 \cdot 10^{10}$	$1,2 \cdot 10^8$	$8,7 \cdot 10^7$

Ejemplo 7:

- 10 Polvo que contiene una preparación bacteriana

El polvo envasado contiene una preparación bacteriana (que contiene a su vez Lactobacillus GG), maltodextrina, sorbita y sacarosa.

Se realizó un almacenamiento y un ensayo de estabilidad análogo al descrito en el ejemplo 1. Los resultados se presentan en la tabla 5.

- 15

Tabla 5

Parámetro de la prueba	Inicio	Condiciones de almacenamiento 40 °C/75 % rF	
		13 semanas	26 semanas
		Envase A	
Cultivos probióticos [KBE]	$5,7 \cdot 10^9$	$4,3 \cdot 10^8$	$1,3 \cdot 10^9$

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para estabilizar una forma de administración farmacéutica sólida que contiene al menos un cultivo de microorganismos, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida se encuentra en un envase de polímero, en cuya/s pared/es interior/es se ha incorporado, al menos parcialmente, como mínimo una sustancia canalizante junto con al menos un absorbente, donde las sustancia canalizantes que se encuentran presentes son poliglicoles, alcoholes etilvinílicos, glicerina, alcoholes poliviniletilílicos, polvinilpirrolidona, vinilpirrolidona, N-metilpirrolidona, polisacáridos, sacáridos y/o alcoholes de azúcar, y como absorbentes se encuentran presentes un tamiz molecular o gel de sílice.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida es un comprimido, una gragea, una cápsula, un granulado, un supositorio, un pelet o polvos.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizado porque los microorganismos contenidos son microorganismos probióticos.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los microorganismos probióticos son: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y/o *Lactococcus lactis*.
- 20 5. Paquete que comprende un envase de polímero, en cuya/s pared/es interior/es se incorporan, al menos parcialmente, como mínimo una sustancia canalizante junto con al menos un absorbente, así como al menos una forma de administración farmacéutica sólida que contiene un cultivo de microorganismos, la cual puede consistir en un comprimido, una gragea, una cápsula, un granulado, un supositorio, un pelet o polvos, donde como sustancias canalizantes se encuentran presentes poliglicoles, alcoholes etilvinílicos, glicerina, alcoholes poliviniletilílicos, polvinilpirrolidona, vinilpirrolidona, N-metilpirrolidona, polisacáridos, sacáridos y/o alcoholes de azúcar y como absorbentes se encuentran presentes un tamiz molecular o gel de sílice.
- 25 6. Paquete según la reivindicación 5, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el envase está destinada a la administración oral.
- 30 7. Paquete según la reivindicación 5 y/o 6, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el paquete contiene a su vez entre 10^3 y 10^{12} microorganismos, preferiblemente entre 10^5 y 10^{11} , y en el mejor de los casos entre 10^7 y 10^{10} .
8. Paquete según una o varias de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque la forma de administración farmacéutica sólida que contiene el paquete contiene otros aditivos nutritivos, preferiblemente vitaminas, minerales, oligoelementos, fibras, enzimas, extractos vegetales, proteínas, carbohidratos y/o grasas.