

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 072**

51 Int. Cl.:

A23D 9/02	(2006.01) A61K 35/744	(2015.01)
A23L 33/115	(2006.01) A61K 35/747	(2015.01)
A23L 33/10	(2006.01)	
A23L 33/135	(2006.01)	
A23L 29/10	(2006.01)	
A23D 9/007	(2006.01)	
C12N 1/20	(2006.01)	
A61K 9/10	(2006.01)	
A61K 47/44	(2007.01)	
A61K 35/741	(2015.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2018 PCT/IB2018/050677**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2018 WO18142346**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2018 E 18707754 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3576546**

54 Título: **Composición probiótica**

30 Prioridad:

02.02.2017 IT 201700011632 U

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.02.2024

73 Titular/es:

**FARMACEUTICI PROCMSA S.P.A. (100.0%)
Via Mentana 10
10042 Nichelino, IT**

72 Inventor/es:

URAS, GIOVANNI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 960 072 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

Composición probiótica

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a suspensiones probióticas.

Antecedentes de la invención

10

Las formulaciones probióticas, por ejemplo, los lactobacilos, se venden normalmente en forma de suspensiones que se reconstituirán en el momento de su uso o alternatively en forma de suspensiones anhidras en un portador oleoso. Estas formulaciones son necesarias ya que los probióticos requieren un ambiente anhidro para sobrevivir. De hecho, la presencia de agua afecta la estabilidad a largo plazo, es decir, el recuento microbiano, en la formulación.

15

Sin embargo, las suspensiones son sistemas termodinámicamente inestables, sujetos a sedimentación y reagregación de partículas. Esta forma física permite la administración de sólidos insolubles en un disolvente dado en formulaciones farmacéuticas más fácilmente biodisponibles.

20

Para la preparación de las suspensiones, la determinación de las dimensiones de las partículas es muy importante para limitar la sedimentación.

25

En particular, de acuerdo con el modelo de Stokes, las partículas más grandes depositan sedimentos más rápidamente, pero pueden redispersarse fácilmente mediante agitación; las partículas más pequeñas se sedimentan más lentamente, pero son propensas a aglomerarse.

30

Una de las causas de inestabilidad de sistemas dispersos como las suspensiones se debe a la acción de la gravedad, que tiende a separar las fases que componen el sistema. La ley de Stokes correlaciona la velocidad de separación de las moléculas que constituyen las dos fases con los parámetros que definen el estado físico del sistema disperso.

$$v = \frac{2 R^2 (d_e - d_i) g}{9 \eta} \quad (1)$$

en el que:

35

v = velocidad de sedimentación;
 R = radio de partículas dispersas;
 d_i = densidad de la fase interna;
 d_e = densidad de la fase externa;
 g = aceleración gravitacional;
 η = viscosidad de la fase continua.

40

A partir de esta fórmula se puede deducir que el sistema será tanto más estable cuanto más próximas sean las densidades de las dos fases y cuanto mayor sea la viscosidad de la fase continua.

45

Las dimensiones de las partículas también son importantes: cuanto más pequeñas son, menor es la velocidad de sedimentación; sin embargo, la dimensión excesivamente pequeña conlleva un aumento significativo en la superficie específica general de la masa dispersa y, por lo tanto, un aumento de la inestabilidad. La subdivisión muy fina de las partículas también puede facilitar fenómenos de adsorción no deseados; por estas razones, con la excepción de las suspensiones que se reconstituirán antes de su uso, se explota el fenómeno de floculación. Esta técnica consiste en hacer que las partículas se agreguen como flóculos, capaces de retener dentro de ellos una parte de disolvente. Los flóculos se precipitan más rápidamente que las partículas, pero como constituyen un sedimento bastante voluminoso, pueden ser fácilmente redispersados. Por otro lado, es importante que la velocidad de sedimentación de los flóculos sea tal que garantice una suspensión homogénea al menos durante el tiempo necesario para retirar la dosis a administrar; esto se puede obtener fácilmente con agentes espesantes adecuados, asegurando que estén presentes en cantidades tales como para permitir la agitación y el flujo de la suspensión a las temperaturas de funcionamiento típicas para la aplicación deseada.

50

55

Otro factor que, en la medida de lo posible, puede tenerse en cuenta es la elección de combinaciones sólido-disolvente con densidad similar. En este caso, como resultado del modelo Stokes, la velocidad de sedimentación tiende a ser cero.

60

Las formulaciones probióticas conocidas son comúnmente suspensiones en un portador oleoso, por ejemplo, aceite de maíz, aceite de oliva o aceite de girasol, o triglicéridos. Las formulaciones probióticas se conocen, por ejemplo, de WO2016030440, CN105707897, DE102011009798, US2013251792 y US2012076895.

65

Dichas formulaciones son, por ejemplo, adecuadas para el tratamiento del cólico infantil.

Sin embargo, también en estas formulaciones se precipitan los probióticos, formando una torta insoluble. Por lo tanto, el producto final carece de homogeneidad, con problemas de uniformidad de dosificación y, por lo tanto, de efectividad.

5 Además, las estrictas leyes en el campo de la pediatría limitan la adición de excipientes, tales como monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos alimentarios, y evitan el uso de otros espesantes lipofílicos, como las sílice.

Las concentraciones permitidas en el caso de productos destinados a la infancia para estos excipientes son, de hecho, demasiado bajas para permitir una suspensión estable.

10

Divulgación de la invención

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar una suspensión probiótica sin los inconvenientes mencionados anteriormente.

15

Dicho objeto se logra mediante la presente invención relativa a una composición de conformidad con la reivindicación 1.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

20

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, una composición oral se proporciona en forma de una suspensión anhidra de probióticos en un portador oleoso que comprende al menos una grasa vegetal con un contenido de ácidos grasos saturados de al menos 25 % en peso del peso de la grasa vegetal y, por lo tanto, sólido a temperatura ambiente, en donde dicho portador oleoso está presente en una cantidad que oscila entre el 75 y el 99 % en peso del peso total de la suspensión; y dicha grasa vegetal está presente en una cantidad que oscila entre el 0,5 y el 10 % en peso del peso total de la suspensión.

25

Ventajosamente, la presencia del sólido de grasa vegetal a temperatura ambiente permite el engrosamiento de la fase continua de la suspensión, superando el límite técnico no posible con los excipientes actualmente permitidos y limitados por la ley vigente, manteniendo las características visuales y la simplicidad de uso de una suspensión oleosa normal.

30

En la presente, "probiótico" significa un organismo vivo no patógeno que, administrado en una cantidad adecuada, es beneficioso para la salud del hospedero. Ejemplos de probióticos útiles para la presente invención incluyen fermento láctico y bacterias, tales como lactobacilos, bifidobacterias, estreptococos, lactococos, propionibacteria, y esporógenos y levaduras, tales como levaduras del género *Saccharomyces*, como *Saccharomyces boulardii*.

35

En la presente, "portador oleoso" significa un medio graso anhidro y líquido a base de aceites, grasas vegetales y derivados.

40

En la suspensión de acuerdo con la invención se selecciona el portador oleoso del grupo que consiste en al menos un triglicérido de ácidos grasos saturados que tiene una cadena de alquilo que comprende entre 6 y 12 átomos de carbono, más preferiblemente entre 8 y 10 átomos de carbono, aceites vegetales y mezclas de los mismos. Preferiblemente, los aceites vegetales se seleccionan del grupo que consiste en aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol y mezclas de los mismos. Han sido seleccionados por su resistencia a la peroxidación lipídica, lo que mejora la conservación del producto y, en particular, minimiza la formación de productos de oxidación que podrían comprometer la vitalidad de las enzimas. En la suspensión de la invención, el portador oleoso está presente en una cantidad entre 75 y 99 %, preferiblemente entre 80 y 95 % en peso del peso total de la suspensión.

45

De acuerdo con la invención, la grasa vegetal se puede seleccionar del grupo que consiste en manteca de karité, manteca de cacao, aceite de palma, manteca de palma, manteca de illipé, aceite de coco, manteca de coco, también parcialmente o totalmente hidrogenados. La particular composición de ácidos grasos de estas grasas vegetales y en particular la porción saturada da lugar a la formación de una disolución ligeramente gelificada en proporción directa a la concentración añadida y a la temperatura ambiente.

50

En la suspensión de la invención, la grasa vegetal está presente en una cantidad que oscila entre el 0,5 y el 10 %, preferiblemente entre el 2 y el 5 % en peso del peso total de la suspensión.

55

La suspensión puede contener además uno o más emulsionantes seleccionados del grupo que consiste en E304 (palmitato de ascorbilo), E322 (lecitina), E471 (monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos), E472c (ésteres cítricos de ácidos grasos), E473 (ésteres de sacarosa de ácidos grasos). La mezcla, por ejemplo, tiene la función de contribuir aún más a lograr la viscosidad deseada para la fase oleosa y de mejorar la dispersión en agua de la preparación durante la fase de mezclado en agua.

60

La disolución proporcionada por la invención es particularmente adecuada para la suspensión de probióticos seleccionados del grupo que consiste en el género *Lactobacillus*, tales como, por ejemplo, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*; y del género *Bifidobacterium*, tales como *B. infantis*, *B. breve*, *B. longum*.

65

Otras características de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de algunos ejemplos meramente ilustrativos y no limitativos.

Ejemplo 1

5

Se preparó una suspensión con la composición mostrada en la tabla 1.

Tabla 1

Material sin procesar	% p/p (100 gramos)
TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA (NEOBEE; otros)	85,000
E471 (COMPRITOLATO)	0,4
MANTECA DE KARITÉ	2,5
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	12,1

10

La suspensión se prepara calentando inicialmente los triglicéridos de cadena media a 65 °C bajo agitación constante en el equipo de fusión primario. A continuación, el E471 se añade y mezcla hasta que se disuelve completamente y se obtiene una mezcla uniforme, clara y transparente.

15

La mezcla se enfría lenta y gradualmente en un baño de agua con agitación constante; una vez alcanzados los 50 °C, se añade la manteca de karité hasta que se disuelve perfectamente, la disolución es transparente. El enfriamiento se continúa, preferiblemente en un baño de agua fría, y una vez alcanzada la temperatura de 20 °C, la disolución aparece ligeramente opalescente; se añade el probiótico, homogeneizándolo cuidadosamente para evitar todos los grumos, preferiblemente en una atmósfera modificada hasta obtener una suspensión homogénea.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oral en forma de una suspensión anhidra de probióticos en un portador oleoso que comprende al menos una grasa vegetal sólida a temperatura ambiente y tiene un contenido de ácidos grasos saturados de al menos 25 % en peso del peso de la grasa vegetal, en donde
- 10 dicho portador oleoso está presente en una cantidad que oscila entre el 75 y el 99 % en peso del peso total de la suspensión; y
dicha grasa vegetal está presente en una cantidad que oscila entre el 0,5 y el 10 % en peso del peso total de la suspensión.
- 15 2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dichos probióticos se seleccionan del grupo que consiste en fermento láctico y levaduras.
3. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque dichos probióticos se seleccionan del grupo que consiste en lactobacilos, bifidobacterias, estreptococos, lactococos, bacterias propionílicas, esporógenos y levaduras del género *Saccharomyces*.
- 20 4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho portador oleoso se selecciona del grupo que consiste en al menos un triglicérido de ácidos grasos saturados que tiene una cadena de alquilo que comprende entre 6 y 12 átomos de carbono, aceites vegetales y mezclas de los mismos.
5. La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque dichos aceites vegetales son seleccionados del grupo que consiste en aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol y mezclas de los mismos.
- 25 6. La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque dicho triglicérido es al menos un triglicérido de ácidos grasos saturados que tiene una cadena de alquilo que comprende entre 8 y 10 átomos de carbono.
- 30 7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho portador oleoso está presente en una cantidad que oscila entre el 80 y el 95 % en peso del peso total de la suspensión.
8. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicha grasa vegetal se selecciona del grupo que consiste en manteca de karité, manteca de cacao, aceite de palma, manteca de palma, manteca de illipé, aceite de coco y manteca de coco.
- 35 9. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque dicha grasa vegetal está presente en una cantidad que oscila entre el 2 y el 5 % en peso del peso total de la suspensión.
- 40 10. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además uno o más emulsionantes seleccionados del grupo que consiste en E304 (palmitato de ascorbilo), E322 (lecitina), E471 (monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos), E472c (ésteres cítricos de ácidos grasos) y E473 (ésteres de sacarosa de ácidos grasos).