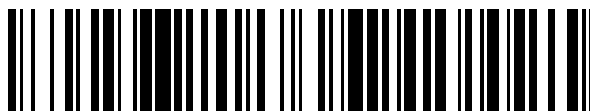


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 733**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 35/745** (2015.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61K 36/752** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2016** E 16206400 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021** EP 3187175

54 Título: **Formulaciones terapéuticas complementarias para la administración secuencial o por separado de ácido butírico y probióticos**

30 Prioridad:

**22.12.2015 IT UB20159138**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.11.2021**

73 Titular/es:

**EURO-PHARMA S.R.L. (100.0%)**  
**Via Garzigliana, 8**  
**10127 Torino, IT**

72 Inventor/es:

**MISCIOSCIA, MARIO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 875 733 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**

Formulaciones terapéuticas complementarias para la administración secuencial o por separado de ácido butírico y probióticos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al campo de las formulaciones complementarias para fines médicos especiales, en particular las que contienen ácido butírico, probióticos y prebióticos.

**Antecedentes de la técnica**

10 En el campo de los complementos alimenticios habituales, desde hace muchos años se ha extendido el uso de bacterias del ácido láctico, que tienen el efecto de favorecer el equilibrio de la flora intestinal tanto con efecto preventivo (manteniendo una flora bacteriana sana y eficaz), como con efecto implementador, si es necesario enriquecer la flora bacteriana tras la administración de antibióticos o en presencia de trastornos intestinales típicos, tales como: SII (síndrome del intestino irritable, diarrea, meteorismo, flatulencia, etc.), colitis inflamatoria, colitis infecciosa, colitis ulcerosa, diverticulitis, EII (enfermedad de Crohn).

15 Dichos probióticos normalmente se asocian con sustancias llamadas prebióticos que como alimento permiten el crecimiento y desarrollo de probióticos.

Además, más recientemente se ha encontrado que el ácido butírico, o sus sales o ésteres con actividad antiinflamatoria, es capaz de facilitar el efecto beneficioso de los probióticos en el conducto intestinal y así se han generalizado preparaciones que contienen estos tres componentes al mismo tiempo, y no siempre: ácido butírico o sus sales o ésteres, probióticos y prebióticos.

20 El documento EP2289505 describe algunas de estas preparaciones, que tienen propiedades gastrorresistentes.

Si bien estas formulaciones se consideran generalmente útiles, no son adecuadas para un uso complementario específico para la restauración funcional y saludable en lo que respecta a los requisitos interactivos individuales y específicos relacionados con las afecciones patológicas individuales del tracto intestinal y, específicamente, del colon.

25 De hecho, en determinados casos, la administración de probióticos es inútil ya que, por ejemplo, se anula por la ingesta de antibióticos que obviamente los destruyen, o también por un aspecto inflamatorio importante e invasivo que, al destruir la capa mucosa del colon, no permite el injerto de los mismos, haciéndolos inutilizables.

Por ejemplo, en el caso de la colitis infecciosa, se requiere una terapia antibiótica con la asociación concurrente de una terapia antiinflamatoria, que debe seguirse de una terapia probiótica, que si se toma simultáneamente, es anulada por el antibiótico.

30 En el caso de la colitis ulcerosa, una enfermedad de alto impacto infeccioso, inflamatorio y dañino de las mucosas donde el ácido butírico, debido a su acción específica antiinflamatoria y reparadora de las mucosas, es también un aporte válido en el contexto de una terapia antibiótica; si los probióticos se toman simultáneamente, estos están inactivos ya que la grave inflamación y la afección que daña las mucosas y la presencia de terapia con antibióticos anularían la adhesión, la vitalidad y por lo tanto la acción de los mismos. Por lo tanto, es esencial intervenir en primer lugar frente al aspecto infeccioso, inflamatorio y reparador y luego proporcionar la restauración de la flora bacteriana diana tomando las cepas probióticas específicas.

35 El síndrome del intestino irritable (SII) o colitis inflamatoria aparece con un síndrome inflamatorio de colon con episodios de diarrea y meteorismo. En este caso, se administra en primer lugar una terapia antiinflamatoria como método de ataque y, generalmente tras doce horas, probióticos con una acción antiinflamatoria e inmunológica dirigida más prebióticos.

La diverticulitis es una enfermedad con importante impacto nocivo e inflamatorio en el intestino grueso y el colon, con la formación de asas que con frecuencia se convierten en divertículos. Para estos problemas, primero se requiere una terapia antibiótica y antiinflamatoria complementadas, seguida de la ingesta de probióticos más prebióticos adaptados a la restauración inmunológica y recolonización de la flora intestinal.

45 Por lo tanto, a la luz de lo anterior, es clara la necesidad de tener formulaciones que sean más eficaces y adecuadas para la administración en las diversas situaciones diferentes en las que los principios activos en cuestión pueden ser útiles.

**Sumario de la invención**

50 La presente invención resuelve el problema anterior con un kit para la administración por separado o secuencial de ácido butírico o sales o ésteres del mismo, preferiblemente en combinación con prebióticos.

5 Ventajosamente, en el kit de la invención, el ácido butírico, opcionalmente en forma de sal o éster, está formulado o contenido en un comprimido gastrorresistente y de liberación lenta, los probióticos y prebióticos están formulados o contenidos en una cápsula gastrorresistente. Según algunas realizaciones, los probióticos están microencapsulados y preferiblemente contenidos en una cápsula con prebióticos. Las sales de ácido butírico, según la invención, son sales tanto orgánicas como inorgánicas, siendo particularmente preferidas las sales de calcio y sodio.

Los probióticos son todos aquellos microorganismos capaces de estabilizar la flora intestinal, tal como los pertenecientes a los géneros: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*.

Entre los microorganismos anteriores, se prefieren particularmente los siguientes:

*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium brevis*.

10 Según realizaciones de la invención, los probióticos se incluyen en cápsulas para evitar daños e incluso la muerte provocados por la compresión para fabricar el comprimido.

Los prebióticos son normalmente fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), donde se prefieren los primeros.

15 Según un aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende comprimidos gastrorresistentes de liberación sostenida que comprenden ácido butírico o sales o ésteres del mismo, posiblemente en combinación con productos, ya sean naturales o sintéticos, que tienen actividad frente a trastornos intestinales, y cápsulas gastrorresistentes que consisten en probióticos microencapsulados en combinación con prebióticos y, ventajosamente, según una cualquiera de las realizaciones de las reivindicaciones 2-14.

#### Descripción detallada de la invención

20 Por tanto, el kit según algunas realizaciones de la presente invención comprende una cápsula que contiene uno o más probióticos seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium brevis*, preferiblemente en combinación con uno o más prebióticos, y ventajosamente un comprimido gastrorresistente y de liberación sostenida, que contiene ácido butírico o sales o ésteres del mismo.

25 Según realizaciones preferidas, se proporciona una administración secuencial de los componentes del kit de la invención, que comprende una primera etapa de administración del comprimido que contiene ácido butírico y una segunda etapa de administración de la cápsula que contiene probióticos, preferiblemente en combinación con prebióticos.

Normalmente, la pauta de administración proporciona que transcurran al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez días entre la administración de comprimidos y cápsulas.

30 La administración por separado o secuencial de ácido butírico permite reducir la inflamación de la mucosa colónica del intestino y preparar la mucosa para el tratamiento y colonización del colon con probióticos, en particular cuando se administra conjuntamente con prebióticos. El solicitante ha encontrado que el tratamiento secuencial de la invención puede reducir significativamente la inflamación de las membranas mucosas y las paredes intestinales y reducir el tiempo de recuperación de las actividades fisiológicas, con una reducción de la recaída.

35 El comprimido que contiene ácido butírico o derivados del mismo tal como se define es preferiblemente un comprimido gastrorresistente de liberación sostenida.

Si se prefiere, el comprimido anterior que contiene ácido butírico también puede comprender otros productos, ya sean naturales o sintéticos, activos en la prevención o el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, tal como por ejemplo: G.S.E., Aloe, Lapacho, Curcumina, MSM (metilsulfonilmetano).

40 Según una realización particular de la invención, el comprimido contiene Extracto de Semilla de Pomelo (G.S.E.), un compuesto natural, normalmente en forma de polvo, que se define como "el antibiótico natural más potente" frente a bacterias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, además de tener otras actividades importantes: (antifúngico y antiinflamatorio, etc.) sin alterar la flora intestinal.

45 La presencia de G.S.E. en el comprimido de liberación sostenida permite, por tanto, asociar la acción antiinflamatoria y reparadora del ácido butírico con un importante valor añadido antibacteriano, antiinflamatorio y también antifúngico, sin añadir ninguna interacción significativa con otras terapias concurrentes y también sin efectos secundarios; una acción que es particularmente importante, por ejemplo, en el caso de la colitis ulcerosa o en el caso del SII, donde la asociación de ácido butírico y G.S.E. en el comprimido representa una valiosa contribución para ayudar a tratar el SII, ya que en algunos casos pueden producirse eventos infecciosos y en tales casos, la acción antibacteriana de G.S.E., que no interactúa de manera adversa con los probióticos(-), se considera de gran ayuda.

50 Tanto la cápsula como el comprimido pueden contener otros componentes, tales como retardadores tal como HPMC, excipientes tal como celulosa microcristalina, estearato de magnesio, etc.

Normalmente, para que el comprimido sea gastrorresistente, puede recubrirse con una película de goma laca, glicerol y talco, o con una película de almidón modificado, glicerol, talco y dióxido de titanio, o con una película de Eudraguard, citrato de trietilo y talco.

5 Preferiblemente, los probióticos individuales están contenidos en la cápsula en una cantidad de entre  $5 \times 10^6$  -  $30 \times 10^9$ , más preferiblemente de entre  $200 \times 10^6$  -  $1 \times 10^9$  con técnica de microencapsulación.

El ácido butírico puede estar presente normalmente, en el caso de comprimidos de liberación sostenida, en una cantidad de entre 100 mg y 1000 mg, preferiblemente 200 y 600 mg, mientras que los prebióticos están presentes en cantidades de entre 100 mg y 2 g, más preferiblemente de entre 200 mg y 1 g.

10 Los otros principios activos, tales como el G.S.E. anterior, si están presentes, están en cantidades de entre 20 mg y 900 mg, más preferiblemente de entre 40 mg y 200 mg.

Los comprimidos y cápsulas según la invención se preparan mediante procesos de tecnología farmacéutica.

15 Por ejemplo, en el caso de los comprimidos, los componentes se mezclan en una mezcladora en la que la asociación con HPMC produce la liberación sostenida en el núcleo, que contiene ácido butírico, al llegar al colon, donde comienza a disolverse a un pH mayor de 6,5, y en particular en la fórmula a pH 6,8. A continuación, la mezcla resultante se comprime usando una prensa de comprimidos; los comprimidos así obtenidos se recubren luego con la capa gastrorresistente en una cubeta de recubrimiento hasta obtener el grosor deseado, tras lo cual los comprimidos resultantes se envasan en blísters.

Asimismo, las cápsulas pueden producirse partiendo de la torta liofilizada de probióticos, que se somete a granulación para obtener un tamaño de partícula uniforme, y luego estandarizando el granulado final.

20 A continuación, los gránulos se microencapsulan según procesos conocidos (véase, por ejemplo, el documento WO 2013/114185) que utilizan un lecho fluido equipado para el proceso de recubrimiento de las células bacterianas, por ejemplo utilizando lípidos vegetales (tales como mono y diglicéridos de ácidos grasos) que recubren la célula bacteriana, impartiendo así la gastrorresistencia deseada.

25 A continuación, las microcápsulas se encapsulan en cápsulas vegetales, por ejemplo que consisten en HPMC, y luego se envasan en blísters.

A continuación se muestran algunos ejemplos de la invención.

#### EJEMPLO 1

Preparación de las cápsulas

30 Las tortas liofilizadas de *Lactobacillus plantarum* LP021, *Lactobacillus reuteri* LRE02 y *Bifidobacterium brevis* BR03 se granulan para romper y estandarizar las tortas para obtener un tamaño de partícula uniforme.

Al final del proceso de granulación, el granulado se estandariza con inulina hasta una carga de 100 MLD UFC/g.

A continuación, las cepas individuales liofilizadas y granuladas se microencapsulan utilizando lípidos de origen vegetal.

Al final del proceso de microencapsulación, las células probióticas microencapsuladas y por lo tanto gastroprotegidas se mezclan de la siguiente manera (los porcentajes son en peso sobre el peso total):

<i>Lactobacillus plantarum</i> LP01	7%
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02	1,5%
<i>Bifidobacterium brevis</i> BR03	7%
Fructooligosacárido	84,5%

35 de modo que una porción de mezcla como la anterior, que está encapsulada, consiste en:

<i>Lactobacillus plantarum</i> LP01	19,6 mg
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02	4,2 mg
<i>Bifidobacterium brevis</i> BR03	19,6 mg

## ES 2 875 733 T3

Fructooligosacárido 236,6 mg

con un peso total de 280 mg de polvo.

Al final del proceso de mezclado, el producto semiterminado se encapsula en cápsulas vegetales que consisten en HPMC, que luego se envasan en blísters con OPA (PA 25MY/ALL 45 MY/PVC 60 MY) y aluminio de 25 micrómetros.

Cada cápsula tiene un peso de aproximadamente 335 mg.

### 5 EJEMPLO 2

Preparación de los comprimidos

Las materias primas que van a mezclarse en el orden dado se añaden a una mezcladora:

Butirato de calcio (primera parte)	30,7 kg
G.S.E.	5,0 kg
Dióxido de silicio	0,3 kg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	15,0 kg
Celulosa microcristalina	16,3 kg
Butirato de calcio (segunda parte)	30,7 kg
Mono y diglicéridos de ácidos grasos	1,7 kg

y luego se lleva a cabo mezclado durante 20 minutos.

10 A continuación, se añaden 0,3 kg de estearato de magnesio vegetal a la mezcla, continuando el mezclado durante otros 5'.

La mezcla resultante se comprime usando una prensa de comprimidos configurada con los siguientes parámetros:

Tamaño del comprimido:	19 x 8,8 mm
Peso del comprimido:	1,000 gramos

Se obtienen 100 kg de comprimidos sin película.

Luego, la disolución formadora de películas se prepara añadiendo las siguientes tres alternativas (ejemplos alternativos A, B, C) de materias primas a un disolvente en el orden dado:

15 A)

Goma laca	0,6245 kg
Glicerol	0,0626 kg
Talco	0,3129 kg
Total en la mezcla 1 kg	

B)

Almidón modificado (E1420)

Glicerol F.U.

## ES 2 875 733 T3

Talco

Dióxido de titanio

Total en la mezcla 25 kg/100 kg

C)

Eudraguard E 1207

Citrato de trietilo (E1505)

Talco

Total en la mezcla 5 kg/100 kg

5 En los tres casos A-C, se añade agua desmineralizada a la disolución según sea necesario. La disolución formadora de película resultante se pulveriza sobre los comprimidos sin película obtenidos previamente en el Ejemplo A usando una cubeta de recubrimiento, para obtener un comprimido recubierto que pesa aproximadamente 1010 mg; en total, se obtienen unos 101 kg de comprimidos con película.

En el caso del ejemplo B anterior, el peso del comprimido recubierto es de 1250 mg; en total, se obtienen aproximadamente 125 kg de comprimidos con película.

En el caso del ejemplo C anterior, el peso del comprimido recubierto es de 1050 mg; en total, se obtienen aproximadamente 105 kg de comprimidos con película.

10 Tanto los comprimidos con película como las cápsulas normalmente se envasan en forma de blíster de diferente color (tal como azul y rojo) que luego se embalan de manera que cada caja contenga tanto el blíster de cápsulas como el blíster de comprimidos.

Normalmente, cada caja contendrá de 5 a 60 cápsulas y de 5 a 60 comprimidos.

15 Por lo tanto, los kits según la invención permiten utilizar la acción sinérgica pero al mismo tiempo por separado del ácido butírico (y cualquier otro principio funcional posible, tal como G.S.E.), probióticos específicos y FOS, después de llegar al colon, lo que permite al médico personalizar y focalizar la terapia, diversificándola según cada situación.

## REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende comprimidos gastrorresistentes, de liberación sostenida que comprenden ácido butírico o sales o ésteres del mismo y cápsulas gastrorresistentes que comprenden probióticos opcionalmente en combinación con prebióticos.
- 5 2. Un kit según la reivindicación 1, en donde dichas sales de ácido butírico son sales orgánicas o inorgánicas, particularmente sales de calcio o sodio.
- 10 3. Un kit según la reivindicación 1 o 2, en donde dichos probióticos se seleccionan de *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium brevis* y mezclas de los mismos, preferiblemente en cantidades de entre  $5 \times 10^6$ - $30 \times 10^9$  y los prebióticos se seleccionan de fructooligosacáridos y galactooligosacáridos y mezclas de los mismos, preferiblemente en cantidades de entre 100 mg y 2 g.
4. Un kit según las reivindicaciones 1 - 3, en donde dichos probióticos están microencapsulados.
5. Un kit según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, que comprende además uno o más productos para el tratamiento de enfermedades o trastornos intestinales.
- 15 6. Un kit según la reivindicación 5, en donde dichos productos para el tratamiento de enfermedades o trastornos intestinales se seleccionan de: extracto de semilla de pomelo, aloe, lapacho, curcumina, metilsulfonilmetano y mezclas de los mismos, preferiblemente en cantidades de entre 20 mg y 900 mg.
7. Un kit según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde el comprimido gastrorresistente comprende una película externa y un núcleo de liberación sostenida que contiene ácido butírico y extracto de semilla de pomelo.
- 20 8. Un kit según las reivindicaciones 1-7, que consiste en:

comprimidos que consisten en:

Butirato de calcio (primera parte)	614 mg
Extracto de semilla de pomelo (G.S.E.)	50 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	150 mg
Celulosa microcristalina	163 mg
Mono y diglicéridos	17 mg
Dióxido de silicio	19 mg
Estearato de magnesio vegetal	3 mg

con una película que consiste en:

Goma laca	6,245 mg
Glicerol	0,626 mg
Talco	3,129 mg
Agua desmineralizada	según sea necesario para la disolución
Peso total	1010 mg

y

cápsulas que consisten en:

<i>Lactobacillus plantarum</i> LP01	19,6 mg
<i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02	4,2 mg

## ES 2 875 733 T3

<i>Bifidobacterium brevis</i> BR03	19,6 mg
Fructooligosacáridos	236,6 mg

peso total 280 mg de polvo encapsulado en cápsulas vegetales que consisten en HPMC con un peso total de la cápsula de 355 mg.

9. Un kit según las reivindicaciones 1-8, que contiene 5-60 blísteres de cápsulas y 5-60 blísteres de comprimidos.
- 5 10. Un kit según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos intestinales, en particular del colon.
11. Un kit para su uso según la reivindicación 10, en donde dichas enfermedades o trastornos intestinales son síndrome del intestino irritable, colitis inflamatoria, colitis infecciosa, colitis ulcerosa, diverticulitis o enfermedad de Crohn.
- 10 12. Un kit para su uso según la reivindicación 10 u 11, para la administración secuencial o por separado de
- comprimidos gastrorresistentes, de liberación sostenida que comprenden ácido butírico o sales o ésteres del mismo, y
  - cápsulas gastrorresistentes que comprenden probióticos opcionalmente en combinación con prebióticos.
- 15 13. Un kit para su uso según la reivindicación 12, en donde dichos comprimidos gastrorresistentes y de liberación sostenida contienen extracto de semilla de pomelo.
14. Un comprimido gastrorresistente de liberación retardada que consiste en ácido butírico y extracto de semilla de pomelo.