



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 458**

51 Int. Cl.:
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03799331 .8**

96 Fecha de presentación : **30.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1558223**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **Forma de dosificación que tiene un núcleo interno y al menos dos capas de recubrimiento.**

30 Prioridad: **03.10.2002 US 263516**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.09.2011

73 Titular/es: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, US
ALIMENTARY HEALTH LIMITED

72 Inventor/es: **Myatt, Graham John**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 364 458 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

Forma de dosificación que tiene un núcleo interno y al menos dos capas de recubrimiento.

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que son útiles para la administración a humanos y otros mamíferos. Las composiciones son particularmente útiles cuando la composición comprende un componente que es susceptible a la humedad o que puede ser afectado por factores ambientales. Las composiciones comprenden un núcleo interior y, al menos, dos capas circundantes, en donde las capas circundantes protegen al núcleo interior de la humedad o de otros factores similares.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El suministro de componentes biológicamente activos que son susceptibles a la humedad o que se ven afectados por factores ambientales ha sido un problema continuo para quienes han debido hacer frente al reto de formular dichos componentes en un producto estable. De hecho, se han propuesto diversos mecanismos, por ejemplo, la encapsulación de materiales higroscópicos o la inclusión de agentes como, por ejemplo, desecantes. Sin embargo, estos mecanismos por sí mismos pueden no ser siempre adecuados o eficaces para usar.

15

Además, muchos componentes son deseables para ser suministrados a ubicaciones específicas en el sistema del mamífero, por ejemplo, el yeyuno, el íleon u otras ubicaciones en el tracto intestinal. Dichos componentes están, a menudo, recubiertos de forma entérica para un suministro destinado al intestino y para la prevención de la degradación en medios ácidos como, por ejemplo, el estómago. Sin embargo, dichos recubrimientos entéricos pueden no ser eficaces para prevenir que la humedad afecte, o entre en contacto con, el componente susceptible.

20

Por ejemplo, se ha informado recientemente que ciertos componentes probióticos que son aislados desde tractos gastrointestinales sanos son útiles para tratar condiciones inflamatorias como, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria del intestino o el síndrome del intestino irritable. De hecho, el suministro con éxito de dichos componentes a las partes inflamadas del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el intestino, es probablemente un avance importante en el tratamiento de estas condiciones. Sin embargo, la administración oral de dichos componentes ha resultado desafiante, puesto que dichos componentes probióticos pasan, de forma necesaria, a través de ubicaciones no nativas del tracto gastrointestinal, por ejemplo, el entorno ácido del estómago, donde los componentes probióticos pueden ser degradados rápidamente. Además, la capacidad de conservación de dichos componentes, tal vez debido principalmente a la susceptibilidad a la humedad, puede no ser adecuada o práctica para los fabricantes del producto.

25

30

35

Como resultado, hay una continua necesidad de composiciones que son útiles para mantener la integridad de componentes probióticos susceptibles y de otros componentes como, por ejemplo, vitaminas y otros principios biológicamente activos sensibles. Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han descubierto composiciones que son adecuadas para el suministro eficaz de uno o más de dichos componentes susceptibles. Los inventores han descubierto que las composiciones que comprenden al menos dos capas que circundan el núcleo que contiene el componente, en donde las capas son una capa entérica y una capa hidrófoba, respectivamente, proporcionan una estabilidad sorprendentemente optimizada. Dichas composiciones son adecuadas para usar con componentes susceptibles como, por ejemplo, componentes probióticos, aún cuando se requiere un largo período de validez para la comercialización. Estas y otras ventajas de la presente invención se describen más adelante en la presente memoria.

40

45

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que contienen un núcleo interior y, al menos, dos capas circundantes. Las composiciones son adecuadas para usar en humanos y otros mamíferos, especialmente cuando un componente del núcleo interior es susceptible a la humedad. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden:

50

- (a) un núcleo interior que comprende bacterias;
- (b) una capa interior que rodea el núcleo interior, en donde la capa interior es un recubrimiento continuo insoluble a un pH de aproximadamente 3 o inferior; y
- (c) una capa exterior que rodea la capa interior y se une de ese modo al núcleo interior, en donde la capa exterior es un recubrimiento hidrófobo continuo.

55

Las bacterias preferidas para su uso en la presente invención incluyen las seleccionadas de lactobacillus, bifidobacterias, y mezclas de las mismas, y otras bacterias que son susceptibles a la humedad o pueden verse afectadas por factores ambientales.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A lo largo de esta descripción, se enumeran diversos documentos incluyendo, por ejemplo, publicaciones y patentes.

10 Todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso salvo que se indique lo contrario. Todos los porcentajes y relaciones se calculan con respecto a la composición total salvo que se indique lo contrario.

15 En la presente memoria se mencionan nombres comerciales para componentes que incluyen diferentes ingredientes utilizados en la presente invención. Los inventores de la presente invención no pretenden limitarse a materiales con un determinado nombre comercial. En las descripciones de la presente memoria se pueden sustituir y utilizar materiales equivalentes (p. ej., aquellos obtenidos de una fuente diferente con un nombre o número de referencia diferentes).

20 En la descripción de la invención se describen diferentes realizaciones o características individuales. Como resultará evidente para el técnico en la materia, puede realizarse cualquier combinación de estas realizaciones y características para obtener ejecuciones preferidas de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir prácticamente en o consistir en, cualquiera de las características o realizaciones descritas en la presente memoria.

25 Aunque se han ilustrado y descrito varias realizaciones y características individuales de la presente invención, se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin por ello abandonar el espíritu y el ámbito de la invención. Como también resultará evidente, puede realizarse cualquier combinación de las realizaciones y características descritas en la anterior descripción para obtener realizaciones preferidas de la invención.

30 Composiciones de la presente invención

Las composiciones comprenden el núcleo interior y, al menos, dos capas circundantes, de modo que las capas circundantes protegen al núcleo interior frente a la humedad u otros factores similares.

35 En la presente memoria, la capa interior y la capa exterior son composiciones diferentes entre sí, es decir, la capa interior no tiene la misma composición química total que la capa exterior. Cada uno de los elementos de la presente invención, incluyendo las realizaciones preferidas, se describen del siguiente modo en la presente memoria:

Definiciones

40 Las capas en la presente memoria están unidas, cada una de ellas, al núcleo interior. En la presente memoria, los términos "unida/as al," "unida/as al núcleo interior," o similares, significan circundando el núcleo interior de modo que la capa sea contigua al propio núcleo interior, una capa precedente, o una capa subsiguiente. La capa puede estar "unida" al núcleo interior, a una capa precedente, o a una capa subsiguiente aunque intervenga otra materia (como, por ejemplo, otra capa precedente o subsiguiente). Por tanto, una capa que esté "unida" al núcleo interior no tiene por qué ser realmente contigua al núcleo interior.

50 En la presente memoria, el término "contigua" significa directamente unida mediante fuerzas físicas sin que prácticamente intervenga materia alguna. Por ejemplo, la capa interior puede ser contigua al núcleo interior así como a una capa subsiguiente (de modo que la capa subsiguiente sea otra capa o la capa exterior). Como otro ejemplo, la capa exterior puede ser contigua a la capa interior o a otra capa. La capa exterior no es contigua al núcleo interior porque la capa interior es una capa precedente con respecto a la capa exterior.

55 En la presente memoria, el término "capa precedente" significa una capa que está unida al núcleo interior y está más cercana en proximidad al núcleo interior con respecto a una capa de referencia unida al mismo núcleo interior. Por ejemplo, la capa interior es una capa precedente con respecto a la capa exterior.

En la presente memoria, el término “capa subsiguiente” significa una capa que está unida al núcleo interior pero está más alejada del núcleo interior con respecto a una capa de referencia unida al mismo núcleo interior. Por ejemplo, la capa exterior es una capa subsiguiente con respecto a la capa interior.

- 5 En la presente memoria, los pesos del recubrimiento se expresan en términos de mg/cm^2 , refiriéndose a miligramos (mg) de capa de referencia por centímetro cuadrado (cm^2) de capa de referencia.

El núcleo interior

- 10 El núcleo interior comprende uno o más componentes que incluyen bacterias. Un componente puede ser seleccionado de, por ejemplo, componentes biológicamente activos incluyendo medicamentos, sustancias de dispensado sin receta, nutricéuticos, suplementos dietéticos y combinaciones de los mismos. Un componente puede ser también un excipiente, incluidos los que se combinan en la composición con un componente biológicamente activo.

- 15 Preferiblemente, al menos uno de los componentes es susceptible a la humedad o se ve afectado de forma habitual por factores ambientales. Por ejemplo, pueden utilizarse uno o más materiales higroscópicos, ya que se ha descubierto que la presente invención es bastante adecuada para crear una barrera impermeable al agua. Como otra realización preferida en la presente memoria, al menos uno de los componentes tiene una actividad de agua de aproximadamente 0,3 o inferior, de forma alternativa aproximadamente 0,2 o inferior, medida a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C. La medición de la actividad de agua es habitual en la técnica. Por ejemplo, se encuentran kits fácilmente disponibles para usar en la medición de la actividad de agua como, por ejemplo, un kit para medición de actividad en agua comercializado por Csiro, Australia.

- 25 En una realización preferida de la presente invención, al menos un componente del núcleo interior se prepara de modo que el núcleo interior sea un sistema con bajo contenido en agua. Por ejemplo, al menos uno de los componentes puede ser desecado por congelación, liofilizado, o secado por pulverización.

- 30 El componente es también preferiblemente deseable para el suministro al tracto gastrointestinal medio e inferior, incluido el duodeno, el yeyuno, el íleon, o el colon.

- 35 El núcleo interior comprende bacterias. Preferible, la bacteria es un microorganismo probiótico. Los microorganismos probióticos se encuentran presentes de forma típica en intestinos normales o sanos de humanos u otros mamíferos y han mostrado tener un efecto beneficioso en tractos gastrointestinales dañados, enfermos, e incluso sanos de dichos mamíferos. Sin embargo, los microorganismos probióticos pueden ser vulnerables a la humedad u otros factores ambientales. La presente invención contribuye por lo tanto al suministro de estos microorganismos en las composiciones de la presente invención, puesto que la invención puede proteger frente a la degradación de los microorganismos durante el almacenamiento o cuando se administra a un mamífero.

- 40 Preferiblemente, los microorganismos probióticos se seleccionan de lactobacillus, bifidobacterias, estreptococos y mezclas de los mismos. Con máxima preferencia, los microorganismos probióticos se seleccionan del grupo que consiste en lactobacillus, bifidobacterias y mezclas de los mismos, por ejemplo, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* y mezclas de los mismos. De estos ejemplos, *Lactobacillus salivarius*,
45 *Bifidobacterium infantis*, o mezclas de los mismos son especialmente preferidos.

- Como ejemplo no limitativo, cepas de *Bifidobacterium* aisladas de tracto gastrointestinal humano extraído y lavado según se describe en Collins y col., WO 00/42168, publicada el 20 de julio de 2000, son especialmente preferidas. La cepa *Bifidobacterium infantis* que se designa como UCC35624 es especialmente preferida, descrita como depositada en National Collections of Industrial and Marine Bacteria Limited (NCIMB) el 13 de enero de 1999 y con el número de registro concedido NCIMB 41003.

- 55 Como otro ejemplo no limitativo, las cepas de *Lactobacillus salivarius* aisladas de tracto gastrointestinal humano extraído y lavado según se describe en Collins y col., WO 98/35014, publicado el 13 de agosto de 1998, son especialmente preferidas. Son especialmente preferidas cada una de las cepas de *Lactobacillus salivarius* que son denominadas UCC 1 y UCC 118, descritas como depositadas en National Collections of Industrial and Marine Bacteria Limited (NCIMB) el 27 de noviembre de 1996, y a las que se asignó los número de registro NCIMB 40830 y 40829, respectivamente.

En una realización de la presente invención, las composiciones (más preferiblemente, el núcleo interior) comprenden al menos aproximadamente 10^6 ufc, más preferiblemente de aproximadamente 10^6 ufc a aproximadamente 10^{15} ufc, aún más preferiblemente de aproximadamente 10^7 a aproximadamente 10^{13} ufc y, con máxima preferencia, de aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{12} ufc de bacterias, todas en gramos del núcleo interior.

Como otros ejemplos de componentes del núcleo interior, pueden utilizarse una o más vitaminas. La estabilidad de la vitamina se ve a menudo influenciada por la actividad de agua además de por otros factores medioambientales. Por ejemplo, pueden usarse la vitamina A, la vitamina B₁, la vitamina B₂, la vitamina B₆, la vitamina B₁₂, la niacina, el ácido fólico, la biotina, la vitamina C, la vitamina D, la vitamina E, la vitamina K y derivados de las mismas. Las vitaminas liposolubles, por ejemplo, el beta-caroteno y otra fuente de vitamina A pueden ser especialmente útiles para incluir en el núcleo interior debido a su sensibilidad a la humedad. La vitamina C, la vitamina E y mezclas de las mismas son también especialmente preferidas.

Como otro ejemplo adicional de componentes del núcleo interior, pueden utilizarse una o más enzimas. Por ejemplo, puede utilizarse una enzima proteolítica (p. ej., pancreatina).

Otros ejemplos no limitativos de componentes útiles para el núcleo interior incluyen diclofenaco, naproxeno, aspirina, indometacina, omeprazol, glucósidos cardíacos, preparaciones electrolíticas con sales de sodio, potasio, o magnesio, así como preparaciones con calcio y hierro, preparaciones con bisacodilo, ácido valproico, 5-ASA, esteroides como, por ejemplo, hidrocortisona, budesonida, laxantes, octreotida, cisaprida, anticolinérgicos, bloqueadores del canal de calcio, antagonistas de la 5HT₃ como, por ejemplo, ondansetron y péptidos como, por ejemplo, insulina.

Como se ha mencionado, un componente del núcleo interior puede ser un excipiente. Los excipientes son de sobra bien conocidos en la técnica. Ejemplos no limitativos de excipientes incluyen edulcorantes (según se describe más adelante en la presente memoria); agentes saborizantes y/o colorantes (según se describe más adelante en la presente memoria), almidones como, por ejemplo, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, y metilcelulosa, tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos como, por ejemplo, ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato cálcico; aceites vegetales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles como, por ejemplo, propilenglicol, glicerina, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes como, por ejemplo, TWEENS; agentes humectantes como, por ejemplo, laurilsulfato sódico; agentes para la formación de comprimidos como, por ejemplo, aglutinantes, estabilizantes; antioxidantes; y conservantes.

El núcleo interior puede, de forma opcional, adoptar la forma de una pastilla u otro vehículo comprimido. De forma adicional o de forma alternativa, el núcleo interior puede estar encapsulado, de modo que la composición sea una cápsula. Una capa de cápsula que circunda al núcleo interior, que es una realización preferida de la presente invención, se discute más detalladamente más adelante en la presente memoria.

La capa de cápsula opcional

En una realización opcional, pero preferida, de la presente invención, las composiciones comprenden una capa de cápsula que circunda y está unida al núcleo interior. Con máxima preferencia, esta capa de cápsula es contigua al núcleo interior y es una capa precedente con respecto a la capa interior y a la capa exterior. En esta realización, las composiciones se proporcionan en forma de comprimidos, cápsulas, o similares, preferiblemente cápsulas.

Preferiblemente, la capa de cápsula comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en gelatina (incluyendo gelatinas modificadas, por ejemplo, ftalato de gelatina o succinato de gelatina), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidones, polímeros celulósicos, otros polímeros similares y mezclas de los mismos. Con máxima preferencia, la capa de cápsula comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En una realización especialmente preferida de las composiciones de la presente invención, la capa de cápsula además comprende un plastificante.

Las capas de cápsula pueden estar rellenas con el núcleo interior según técnicas estándar o pueden estar unidas al núcleo interior. Por ejemplo, las capas de cápsula pueden proporcionarse, rellenas con el núcleo interior, selladas si se desea, y recubiertas adicionalmente con la capa interior y la capa exterior. De modo ilustrativo, las cápsulas de dos piezas duras pueden estar selladas, por ejemplo, mediante unión de bandas o LEMS (micropulverizado de encapsulación líquida, comercializado por Capsugel [división de Warner-Lambert Company], Greenwood, South Carolina, EE. UU.).

La capa interior

La capa interior circunda al núcleo interior y está unida al mismo. La capa interior es un recubrimiento continuo que es insoluble a un pH de aproximadamente 3 o inferior. Según se utiliza en la presente memoria, el término "continuo" significa que la capa no está interrumpida por ningún vacío en ninguna posición.

Preferiblemente, la capa interior es un recubrimiento continuo que es insoluble a un pH de aproximadamente 4 o inferior; de forma alternativa, aproximadamente 5 o inferior. Más preferiblemente, dicha capa interior es soluble a un pH de aproximadamente 5 o superior; de forma alternativa, aproximadamente 5,2 o superior; de forma alternativa, aproximadamente 5,5 o superior. Con máxima preferencia, la capa interior es un recubrimiento continuo que es soluble a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7; de forma alternativa, de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 6,8; de forma alternativa, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. En la presente memoria, el término "insoluble" significa que al menos aproximadamente 75% de la capa de referencia, en peso de la capa de referencia, no se disuelve en agua a una temperatura de 25 °C. En la presente memoria, el término "soluble" significa que al menos aproximadamente 50% de la capa de referencia, más preferiblemente al menos aproximadamente 75% de la capa de referencia, ambas en peso de la capa de referencia, se disuelve en agua a una temperatura de 25 °C.

El espesor de la capa interior puede ser importante para asegurar que la capa interior, y por lo tanto el núcleo interior, permanezca intacto hasta que la forma alcance la posición deseada de suministro, por ejemplo, en el tracto intestinal medio o inferior.

Sin pretender imponer ninguna teoría, es preferido que la capa interior proporcione liberación controlada del núcleo interior, de modo que la liberación se consiga en una ubicación en el tracto gastrointestinal medio o inferior. La capa interior puede evitar o minimizar la exposición del componente del núcleo interior susceptible a la cavidad bucal, faringe, esófago, y estómago, y a las enzimas y otros componentes asociados con estos tejidos.

La capa interior comprende uno o más materiales. Ejemplos no limitativos de materiales preferidos incluyen zeína, goma laca, polímeros y copolímeros celulósicos como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de celulosa (CAP), succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio. Polímeros y copolímeros de vinilo como, por ejemplo, acetato ftalato de polivinilo (PVAP), polivinil pirolidona, acetato de polivinilo, copolímero de acetato de vinilo-ácido crotonico y copolímeros de etileno-acetato de vinilo.

Preferiblemente, la capa interior comprende un polímero aniónico. Los materiales más preferidos para usar en la capa interior incluyen copolímeros de ácido metacrílico, metacrilato, ácido acrílico, o acrilato. Ejemplos no limitativos de dichos copolímeros incluyen los comercializados con el término EUDRAGIT, comercializados por Rohm Pharma (Alemania). Estos polímeros y copolímeros son particularmente útiles para la liberación específica en el tracto gastrointestinal medio o inferior. Por ejemplo, EUDRAGIT L 100-55, EUDRAGIT L 30 D-55 (soluble a un pH de aproximadamente 5,5 o más), EUDRAGIT L 100 (soluble a un pH de aproximadamente 6 o más) y EUDRAGIT S 100 (soluble a un pH de aproximadamente 7 o más), y polímeros similares. EUDRAGIT S puede usarse solo (es decir, exento de otros EUDRAGITS o materiales similares) para liberación específica en el colon. De forma alternativa, EUDRAGIT S, al ser poco soluble en fluidos intestinales por debajo de un pH de aproximadamente 7, puede usarse junto con, por ejemplo, EUDRAGIT L-30D (soluble en fluidos intestinales que tienen un pH de aproximadamente 5,5 o superior), para proporcionar una composición de liberación retardada que puede transmitir un componente del núcleo interior a diversos segmentos del tracto intestinal. Por ejemplo, si se usa más EUDRAGIT L-30D, la liberación puede comenzar en más segmentos próximos del intestino delgado, pero si se usa más EUDRAGIT S, la liberación puede comenzar en más segmentos distales del intestino delgado. En este ejemplo, el experto en la técnica apreciará fácilmente que tanto EUDRAGIT L-30D como EUDRAGIT S pueden ser sustituidos con otros polímeros o copolímeros que tienen perfiles de solubilidad similares.

La capa interior es una capa precedente con respecto a la capa exterior (es decir, la capa exterior es una capa subsiguiente con respecto a la capa interior). La capa interior puede de forma opcional ser contigua al núcleo interior, aunque una o más capas diferentes pueden ser capas precedentes con respecto a la capa interior. Preferiblemente, la capa interior es contigua a la capa de cápsula (opcional), de modo que la capa de cápsula es también contigua al núcleo interior (es decir, la capa interior es una capa subsiguiente con respecto a la capa de cápsula).

La capa interior puede de forma opcional ser contigua a la capa exterior, aunque una o más capas diferentes pueden ser capas subsiguientes con respecto a la capa interior. Preferiblemente, la capa interior es contigua a la capa exterior.

- 5 Con máxima preferencia, la capa interior es contigua a una capa de cápsula (y es una capa subsiguiente con respecto a la capa de cápsula) y es también contigua a la capa exterior (y es una capa precedente con respecto a la capa exterior). En la realización más preferida de la presente invención, la composición comprende el núcleo interior, una capa de cápsula, la capa interior y la capa exterior.

10 La capa exterior

La capa exterior es un recubrimiento hidrófobo continuo. Según se utiliza en la presente memoria, el término "continuo" significa que la capa no está interrumpida por ningún vacío en ninguna posición.

La capa exterior por lo tanto comprende uno o más materiales, de modo que la capa exterior es hidrófoba.

- 15 En una realización preferida, pero opcional, de la presente invención, el término hidrófobo, con respecto a la capa exterior, significa que la capa exterior presenta una velocidad de transmisión de vapor de agua (WVTR) inferior a aproximadamente $200 \text{ mg/m}^2/24$ horas medida usando el estándar internacional ISO titulado "Materiales en forma de hojas. Determinación del índice de transmisión del vapor de agua. Método gravimétrico (método de la cápsula)", (número de referencia ISO 2528:1995(E)). En otra realización, el término hidrófobo, con respecto a la capa exterior, significa que la capa exterior tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua (WVTR) inferior a aproximadamente $100 \text{ mg/m}^2/24$ horas usando este estándar.

- 25 Ejemplos no limitativos de materiales preferidos que pueden ser incluidos en la capa exterior incluyen ácidos grasos, derivados de ácidos grasos, polímeros y mezclas de los mismos. Con máxima preferencia, estos materiales son hidrófobos, de modo que la capa exterior se hace hidrófoba mediante inclusión de este material. Por ejemplo, la capa exterior puede comprender un medio para facilitar el deslizamiento (según se describe más adelante en la presente memoria).

- 30 Los derivados de ácido graso pueden incluir *grasas* (p. ej., ésteres glicéridos de ácido graso, p. ej., aceites vegetales hidrogenados) y ceras (p. ej., ceras animales, fósiles, vegetales, minerales, o sintéticas como, por ejemplo, cera de carnuba, cera de abeja, cera de algarrobo, cera de Candelilla, ozocerita, ceras polietilénicas, ceras parafínicas, mezclas de las mismas y similares). Una cera es especialmente preferida. Los polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa (p. ej., AQUATERIC), acetato trimeliato de celulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, mezclas de los mismos y similares. Más preferiblemente, la capa exterior comprende un material seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos, derivados de ácido graso y mezclas de los mismos.

- 40 En una realización opcional de la presente invención una capa exterior es un recubrimiento continuo que tiene un peso de recubrimiento de aproximadamente 3 mg/cm^2 a aproximadamente 25 mg/cm^2 , más preferiblemente de aproximadamente 4 mg/cm^2 a aproximadamente 20 mg/cm^2 .

- 45 La capa exterior se une tanto al núcleo interior como a la capa interior. La capa exterior es una capa subsiguiente con respecto a la capa interior (es decir, la capa interior es una capa precedente con respecto a la capa exterior). La capa exterior no es contigua al núcleo interior. La capa exterior es contigua a una capa precedente, de modo que la capa precedente es preferiblemente la capa interior. Por lo tanto, una o más capas pueden, de forma opcional, intervenir entre la capa exterior y la capa interior. También de forma opcional, la capa exterior puede ser una capa precedente con respecto a una capa situada incluso más alejada del núcleo interior. Sin embargo, con máxima preferencia, la capa exterior es la capa más exterior con respecto al núcleo interior.

50 Componentes opcionales de las presentes composiciones

- Las composiciones de la presente invención pueden, independientemente, comprender componentes opcionales adicionales para mejorar su eficacia. Por ejemplo, uno o más plastificantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, edulcorantes, antioxidantes, agentes tamponadores, medios para facilitar el deslizamiento, otros excipientes, y similares, pueden incluirse de forma opcional en las composiciones de la presente invención. Ejemplos no limitativos de componentes opcionales se presentan a continuación:

Plastificantes

Sin pretender imponer ninguna teoría, los plastificantes hacen que una composición se deforme más fácilmente, se vuelva menos quebradiza, y/o con menos tendencia a sufrir deterioro mecánico. Por lo tanto, pueden añadirse de forma opcional uno o más plastificantes a las composiciones de la presente invención, especialmente una capa de la composición, de modo que la capa no sea susceptible de quebrarse (creación de vacíos), lo que puede alterar la continuidad de la capa.

Ejemplos no limitativos de plastificantes incluyen ftalatos (p. ej. dietil ftalato, dibutil ftalato, dioctil ftalato), citratos (p. ej., trietil citrato (p. ej. CITROFLEX 2), acetil trietilcitrato, tributil citrato y acetil tributil citrato), alcoholes polihidroxilados, (p. ej., sorbitol, glicerol), triacetina (gliceril triacetato), polietilenglicol (p. ej., CARBOWAX 400), polisorbato 80, monoglicéridos acetilados, glicerol, propilenglicol, ésteres de ácido graso, polímeros de tensioactivo, alcanfor, aceite de silicona, aceite de castor y mezclas de los mismos.

La cantidad de plastificante usado variará, por ejemplo, dependiendo del plastificante usado y del carácter deseado de la capa final (p. ej., una capa de gelatina suave y una capa de gelatina dura). Por ejemplo, en una realización preferida de las composiciones de la presente invención, una capa que comprende un plastificante preferiblemente comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% de plastificante y, con máxima preferencia, de aproximadamente 10% a aproximadamente 35% del plastificante, todo en peso de la capa que comprende el plastificante.

Colorantes

Pueden incorporarse a las composiciones uno o más pigmentos u otros agentes colorantes adecuados como, por ejemplo, tintes y lacas. Se usan preferiblemente tintes U.S. FD&C (p. ej., yellow n.º 5, blue n.º 2, red n.º 40) y/o lacas U.S. FD&C. Las lacas preferidas que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, Lake red 40, yellow 6, blue 1 y similares. De forma adicional, puede usarse una mezcla de tintes U.S. FD&C y/o lacas U.S. FD&C junto con otros productos alimentarios y colorantes para alimentos. Como ejemplos adicionales, también pueden usarse riboflavina y β -caroteno. De forma adicional, pueden utilizarse otros colorantes naturales, incluidos, por ejemplo, extractos de frutas, vegetales y/o plantas tales como uva, grosella negra, aronia, zanahoria, remolacha, lombarda e hibisco.

Los agentes colorantes usados en la presente memoria pueden utilizarse independientemente en el núcleo interior, la capa interior, la capa exterior, y/o en cualesquiera otra capas o componentes de las composiciones de la presente invención (p. ej., la capa de cápsula, si está presente). Por ejemplo, pueden usarse uno o más agentes colorantes en la capa que está menos próxima al núcleo interior para transmitir un aspecto deseado a la composición acabada.

La cantidad de agente colorante utilizado variará en función del agente utilizado y del carácter o intensidad deseada en la composición acabada. El experto en la técnica realizará fácilmente dicha determinación.

Agentes saborizantes

Pueden incorporarse uno o más agentes saborizantes a las composiciones de la presente invención para mejorar su palatabilidad, especialmente como un componente de la capa que se encuentra menos próxima del núcleo interior. En la presente invención puede utilizarse cualquier agente saborizante natural o sintético. En la presente memoria, dichos agentes saborizantes pueden ser sintéticos o naturales.

Por ejemplo, uno o más agentes saborizantes vegetales y/o afrutados pueden utilizarse en la presente memoria. Sabores afrutados especialmente preferidos son sabores exóticos y lactónicos tales como, por ejemplo, sabores de fruta de la pasión, sabores de mango, sabores de piña, sabores de cupuacu, sabores de guava, sabores de cacao, sabores de papaya, sabores de melocotón y sabores de albaricoque. Además de estos sabores, una variedad de otros sabores de fruta pueden utilizarse tales como, por ejemplo, sabores de manzana, sabores cítricos, sabores de uva, sabores de frambuesa, sabores de arándano rojo, sabores de cereza, sabores de pomelo, y similares. Estos sabores de fruta pueden derivarse de fuentes naturales tales como zumos de frutas y aceites saborizantes o también pueden prepararse por síntesis.

Los agentes saborizantes usados en la presente memoria pueden utilizarse independientemente en el núcleo interior, la capa interior, la capa exterior y/o en cualesquiera otra capas o componentes de las composiciones de la presente invención (p. ej., la capa de cápsula, si está presente). Por ejemplo, pueden usarse uno o más agentes saborizantes en la capa que está menos próxima al núcleo interior para transmitir un sabor deseado a la composición acabada.

La cantidad de agente saborizante utilizado variará en función del agente utilizado y del carácter o intensidad deseada en la composición acabada. El experto en la técnica realizará fácilmente dicha determinación.

5 Edulcorantes

En la presente invención pueden utilizarse de forma opcional uno o más edulcorantes incluidos, por ejemplo, edulcorantes de tipo carbohidrato y edulcorantes naturales y/o artificiales sin calorías o con pocas calorías. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden estar edulcoradas con cualquiera de los edulcorantes de tipo carbohidrato, preferiblemente monosacáridos y/o disacáridos. Los edulcorantes de tipo azúcar preferidos para usar en las composiciones de la presente invención son sacarosa, fructosa, glucosa, maltosa y mezclas de las mismas.

Puede utilizarse uno o más edulcorantes de alta intensidad, especialmente, como componente de la capa menos próxima al núcleo interior. Por ejemplo, puede utilizarse uno o más de los siguientes edulcorantes: sacarina, ciclamatos, edulcorantes de tipo ésteres de alquilo de bajo peso molecular de la L-aspartilo-L-fenilalanina (p. ej., aspartamo); amidas de la L-aspartil-D-alanina descritas en US-4.411.925; amidas de la L-aspartil-D-serina descritas en US-4.399.163; edulcorantes de tipo L-aspartil-L-1-hidroximetilalcanamida descritos en US-4.338.346; edulcorantes de tipo L-aspartil-1-hidroxietilalcanoamida descritos en US-4.423.029; edulcorantes de tipo éster y amida de la L-aspartil-D-fenilglicina descritos en la solicitud de patente europea EP-168.112, publicada el 15 de enero de 1986; edulcorantes de tipo 1-metiléster de la N-[N-3,3-dimetilbutil]-L-alfa-aspartil]-L-fenilalanina descritos en WO 99/30576; taumatina; dihidrocalconas; ciclamatos; esteviósidos; glicirricinas, compuestos aromáticos sintéticos de tipo alcoxi; sucralosa; suosano; miraculina; monelina; sorbitol, xilitol; talina; ciclohexilsulfamatos; imidazolinas sustituidas; ácidos sulfámicos sintéticos como, por ejemplo, acesulfamo, acesulfamo K y ácidos sulfámicos n-sustituidos; oximas como, por ejemplo, perilartina; péptidos como, por ejemplo, aspartil malonatos y ácidos succinílicos; dipéptidos; edulcorantes derivados de aminoácidos como, por ejemplo, gem-diaminoalcanos, ácido meta-aminobenzoico, alcanos del ácido L-aminodicarboxílico, y amidas de ciertos ácidos alfa-aminodicarboxílicos y gem-diaminas; y carboxilatos alifáticos o carboxilatos aromáticos heterocíclicos de tipo 3-hidroxi-4-alquiloifenol; eritritol; y mezclas de los mismos. El aspartamo es especialmente preferido.

Los edulcorantes usados en la presente memoria pueden utilizarse independientemente en el núcleo interior, la capa interior, la capa exterior, y/o cualesquiera otras capas o componentes de las composiciones de la presente *invención* (p. ej., la capa de cápsula, si está presente). Por ejemplo, pueden usarse uno o más edulcorantes en la capa que está menos próxima al núcleo interior para transmitir un carácter dulce deseado a la composición acabada. Como ejemplo adicional, puede utilizarse un edulcorante independientemente como un componente del núcleo interior, por ejemplo, como un excipiente.

La cantidad de edulcorante utilizado variará en función de los agentes utilizados y del carácter o intensidad deseada en la composición acabada. El experto en la técnica realizará fácilmente dicha determinación.

40 Antioxidantes

En las composiciones de la presente invención pueden utilizarse uno o más antioxidantes. Pueden utilizarse antioxidantes naturales así como sintéticos. Ejemplos no limitativos de antioxidantes naturales incluyen *tocóferoles* (p. ej., vitamina E), ácido ascórbico (p. ej., vitamina C), vitamina A (p. ej., beta-caroteno), extracto de semilla de uva, selenio y coenzima Q10. Ejemplos no limitativos de antioxidantes sintéticos incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y propil galato. Con máxima preferencia, el antioxidante se mezcla con un componente del núcleo interior.

Agentes tamponadores

Pueden utilizarse uno o más agentes tamponadores en las composiciones de la presente invención para, por ejemplo, mantener un pH constante en un entorno determinado. Por ejemplo, pueden usarse tampones de tipo acetato, tampones de tipo citrato y tampones de tipo fosfato. Ejemplos no limitativos incluyen ácido acético, acetato sódico, acetato cítrico, citrato sódico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico y cloruro sódico. Con máxima preferencia, el agente tamponador se mezcla con un componente del núcleo interior.

Medios para facilitar el deslizamiento

55 Pueden incluirse uno o más medios para facilitar el deslizamiento en las composiciones de la presente invención para mejorar la fricción de la superficie, la resistencia al agua, la resistencia frente a la abrasión y/u otras propiedades mecánicas de la composición. Por ejemplo, puede incluirse un medio para facilitar el deslizamiento en la capa menos próxima al núcleo interior, de modo que un mamífero pueda tragar más fácilmente la composición cuando es administrada por vía oral.

Ejemplos no limitativos de medios para facilitar el deslizamiento que pueden ser usados incluyen aditivos de tipo cera que incluyen, por ejemplo, ceras sintéticas de tipo animal, fósil, vegetal, mineral, o sintético. Los aditivos de tipo cera preferidos incluyen cera de carnaúba, cera de abeja, cera de algarrobo, cera de candelilla, cera de ozocerita, ceras polietilénicas, ceras parafínicas, ceras polipropilénicas y similares. Otros ejemplos no limitativos incluyen tensioactivos, glicerinas, aceites y polietilenglicoles.

Los medios para facilitar el deslizamiento usados en la presente memoria pueden utilizarse independientemente en el núcleo interior, la capa interior, la capa exterior y/o en cualesquiera otras capas o componentes de las composiciones de la presente invención (p. ej., la capa de cápsula, si está presente). Por ejemplo, preferiblemente se usan uno o más medios para facilitar el deslizamiento en la capa que está más próxima al núcleo interior. Como se ha mencionado, la capa exterior es preferiblemente esta capa menos próxima, y un medio para facilitar el deslizamiento es a menudo el componente que se utiliza en la misma para mejorar la facilidad de administración, así como para transmitir la hidrofobicidad deseada.

La cantidad de medio para facilitar el deslizamiento variará, dependiendo del medio usado y del propósito específico del medio. El experto en la técnica realizará fácilmente dicha determinación.

Material impreso

Las composiciones de la presente invención pueden de forma opcional comprender material impreso. Por ejemplo, la composición puede comprender texto, palabras, fotos, símbolos, y/u otras imágenes visibles que pueden o pueden no transmitir información útil al fabricante y/o al consumidor. Por ejemplo, una cápsula puede indicar el nivel de dosificación de un componente biológicamente activo, o puede indicar una marca registrada u otro descriptor similar. De forma típica, si se usa, dicho material impreso se imprime sobre la superficie de la capa que está más próxima con respecto al núcleo interior. El material será impreso sobre la superficie de una composición de la presente invención mediante diversos métodos bien conocidos, por ejemplo, pasando una cápsula sobre un rodillo de estampado que transfiere el material a la cápsula.

Métodos de uso de las composiciones de la presente invención

Los métodos de uso de las composiciones de la presente invención comprenden administrar oralmente (es decir, mediante ingesta) una composición de la presente invención a un mamífero, preferiblemente un humano, para proporcionar diversas ventajas para la salud. La ventaja para la salud específica proporcionada dependerá de forma típica del carácter del núcleo interior, así como del de la capa interior. La frecuencia de administración no es limitada y puede depender del carácter específico de la composición y de las ventajas para la salud deseadas. Por ejemplo, si el núcleo interior comprende bacterias, pueden obtenerse y preferirse ciertas ventajas para la salud, por ejemplo, tratamiento de inflamación, actividad gastrointestinal no deseable, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis posterior a una infección y pouchitis. Ver, p. ej., WO 00/42168 y WO 00/41707.

En la presente memoria, el término “administrando por vía oral” con respecto al mamífero (preferiblemente, humano) significa que el mamífero ingiere o se le indica que ingiera una o más composiciones de la presente invención. En el caso de indicar al mamífero que ingiera una o más de las composiciones, dicha indicación puede realizarse instruyendo y/o informando al usuario de que el uso de la composición puede proporcionar y/o proporcionará una o más ventajas generales para la salud. Por ejemplo, dicha indicación puede ser una indicación transmitida oralmente (p. ej., mediante instrucción oral de, por ejemplo, un médico, un profesional de la salud, un profesional o una organización de ventas y/o medios de comunicación de radio o televisión (es decir, un anuncio) o una indicación escrita (p. ej., mediante dirección escrita por parte de, por ejemplo, un médico u otro profesional de la salud (p. ej., una prescripción), un profesional o una organización de venta (p. ej., mediante, por ejemplo, folletos publicitarios, panfletos, u otros medios de instrucción, medios escritos (p. ej., Internet, correo electrónico u otro medio informático), y/o envasado asociado con la composición (p. ej., una etiqueta presente sobre un envase que contiene la composición). En la presente memoria, “escrito” significa mediante texto, palabras, fotografías, símbolos y/u otras imágenes visibles.

Método de obtención de las composiciones de la presente invención

Las composiciones de la presente invención pueden obtenerse según métodos que serán entendidos en la técnica, dadas las directrices de esta descripción. Puede encontrarse información detallada correspondiente a materiales, instrumentación y procesos para preparar formas de dosificación recubiertas en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, eds. Lieberman y col., (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989) y Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6ª ed., Media, PA, Williams & Wilkins, 1995). Por ejemplo, la preparación de diversas capas y recubrimiento de cápsulas está bien documentada, y puede categorizarse del siguiente modo:

- (a) recubrimiento mediante suspensión en aire (p. ej., utilizando secado en lecho fluido);
- (b) recubrimiento en placa (p. ej., utilizando un tambor rotatorio); y
- (c) recubrimiento mediante inmersión (p. ej., inmersión de una cápsula en una solución o baño de un material).

5

Las capas descritas en la presente memoria pueden aplicarse como una solución, en donde un disolvente se deja volatilizar, dando lugar con ello a un recubrimiento seco, o utilizando un baño en donde la capa se aplica en caliente y se deja enfriar.

10 Sin embargo, con respecto a la preparación de composiciones en capas múltiples de la presente invención, debería prestarse especial atención a determinadas consideraciones. Por ejemplo, si la capa exterior es contigua a la capa interior, la capa exterior debería aplicarse sin comprometer o alterar de forma sustancial la capa interior establecida. A modo ilustrativo, si la capa interior pudiera ser disuelta por el disolvente usado para aplicar a la capa exterior, entonces la capa exterior debería aplicarse de modo que la mayor parte de este disolvente se elimine antes de que
15 la solución entre en contacto con la capa interior. Esto puede conseguirse pulverizando la capa exterior sobre la capa interior continua (que circunda el núcleo interior y, opcionalmente, la capa de cápsula). El disolvente sustancialmente se evaporará durante dicha pulverización. De forma alternativa o de forma adicional, por ejemplo, puede garantizarse que la capa interior no resulte mecánicamente dañada durante la aplicación de la capa exterior. Dicho daño puede ocurrir durante el proceso de suspensión en aire o de recubrimiento en placa, en donde las
20 formas de dosis individual se tienden juntas y/o pueden entrar en contacto con las paredes del dispositivo de recubrimiento. En estas situaciones, puede ser ventajoso incluir uno o más plastificantes como parte de la capa interior, para reducir la fragilidad y permitir que la capa se vuelva mecánicamente más robusta.

25 De forma alternativa o de forma adicional, puede garantizarse que el núcleo interior no se funda y se vuelva fluido a las temperaturas utilizadas para aplicar las diversas capas de las composiciones de la presente invención. Si dicha fusión es una posibilidad, el proceso o procesos de recubrimiento deberían llevarse a cabo rápidamente para minimizar la fluidización del núcleo interior.

Ejemplos

30 Los siguientes son ejemplos no limitativos de las composiciones de la presente invención que se preparan utilizando métodos convencionales. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no están previstos en absoluto para limitar el ámbito de la misma.

Ejemplo 1

35 Una composición según la presente invención se prepara de la forma siguiente. Se obtienen cinco (5) kilogramos de cápsulas (tamaño 3) de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de dos piezas, en forma de bandas y duras que contienen, cada una de ellas, un núcleo interior que comprende aproximadamente 180 miligramos de formulación probiótica secada mediante congelación (que comprende aproximadamente 10^{10} ufc de *Bifidobacterium infantis*). Las cápsulas se tienden en una placa que tiene un diámetro interior de aproximadamente 63,5 cm (25 pulgadas).
40 Manteniendo el lecho de cápsulas a una temperatura de aproximadamente 25 °C, se pulveriza una formulación de recubrimiento sobre las cápsulas con una velocidad de evaporación durante el proceso de al menos 2,5 gramos/minuto/kilogramo de la cápsula, formando dicha pulverización la capa interior. La formulación de recubrimiento se mantiene a una temperatura de aproximadamente 40 °C y comprende EUDRAGIT L30D55 (aproximadamente 70%, en peso de la primera formulación de recubrimiento), trietilcitrate (aproximadamente 5%,
45 en peso de la primera formulación de recubrimiento), TWEEN 80 (aproximadamente 30% de solución acuosa, en peso) (aproximadamente 1%, en peso de la primera formulación de recubrimiento), y aproximadamente 24% de agua. Cuando alcanzan un peso de recubrimiento de aproximadamente 8 mg/cm², las cápsulas recubiertas con la capa interior se someten a un secado final a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 5 minutos.

50 A continuación se aplica la capa exterior del siguiente modo. Las cápsulas recubiertas se tienden a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C en una placa aparte que tiene un diámetro interno de aproximadamente 63,5 cm (25 pulgadas). Se añade lentamente cera de carnaúba en forma de polvo fino (que tiene un diámetro de partícula de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 150 micrómetros) a las cápsulas que se están tendiendo hasta alcanzar un peso de recubrimiento de
55 aproximadamente 10 mg/cm². La composición de este ejemplo por lo tanto comprende el núcleo interior, una capa de cápsula, la capa interior y la capa exterior.

Ejemplos 2-5

Se prepara una cápsula visualmente atrayente según el Ejemplo 1, salvo que la formulación de recubrimiento usada para preparar la capa interior se modifica del siguiente modo (con todos los niveles expresados en porcentaje en peso, en peso de la formulación de recubrimiento):

5

Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
EUDRAGIT L30D55 (aproximadamente 50%)	EUDRAGIT S100 (aproximadamente 20%)	EUDRAGIT L100 (aproximadamente 65%)	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (aproximadamente 50%)
Polietilenglicol (aproximadamente 5%)	Polietilenglicol (aproximadamente 7,5%)	Trietilcitrato (aproximadamente 5%)	Glicerol (aproximadamente 5%)
Dióxido de titanio (aproximadamente 1%)	Dióxido de titanio (aproximadamente 0,5%)	Dióxido de titanio (aproximadamente 0,25%)	Dióxido de titanio (aproximadamente 0,25%)
Agua (aproximadamente 44%)	FD&C Red núm. 40 (aproximadamente 0,5%)	FD&C Lake Blue núm. 1 (aproximadamente 0,25%)	<i>Beta</i> -caroteno (aproximadamente 3%)
	Acetona (aproximadamente 71,5%)	Talco (aproximadamente 2,5%)	Sorbato de potasio (aproximadamente 0,1%)
		Agua (aproximadamente 27%)	Laurilsulfato sódico (aproximadamente 1,5%)
			Agua (aproximadamente 40,15%)

Las capas interiores resultantes resultan en composiciones que mejoran la aceptabilidad por parte del consumidor o paciente y un mayor cumplimiento de la dosificación, debido a los recubrimientos visualmente atrayentes.

10 Ejemplos 6 -9

Se preparan cápsulas organolépticamente atrayentes según los Ejemplos 1, 2, 3, 4 ó 5, salvo que la formulación del recubrimiento usada para preparar la capa exterior se modifica del siguiente modo (con todos los niveles expresados en porcentaje en peso, en peso de la formulación de recubrimiento usada para preparar la capa exterior):

15

Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Cera de carnaúba (aproximadamente 95%)	Cera parafínica (aproximadamente 92%)	Cera de carnaúba (aproximadamente 88%)	Cera de carnaúba (aproximadamente 90%)
ASPARTAMO (aproximadamente 0,5%)	Ciclamato (aproximadamente 1%)	Ozocerita (aproximadamente 1%)	Sucralosa (aproximadamente 1%)
Sabor naranja, en polvo (aproximadamente 4,5%)	Refrigerante (aproximadamente 1%)	Acesulfamo K (aproximadamente 2%)	Talco (aproximadamente 6%)
	Sabor menta piperita, secado por pulverización (aproximadamente 6%)	Sabor cacao (aproximadamente 9%)	Sabor menta piperita, secado por pulverización (aproximadamente 3%)

Las capas exteriores resultantes resultan en composiciones que mejoran la aceptabilidad por parte del consumidor o paciente y un mayor cumplimiento de la dosificación, debido a los recubrimientos organolépticamente atrayentes.

20 Ejemplo 10

En una modificación del proceso expuesto en el Ejemplo 1, la capa exterior se aplica a la cápsula usando un proceso de recubrimiento por inmersión. La cápsula que comprende el núcleo interior, la capa de cápsula, y la

capa interior, se sumerge en cera fundida. Una vez eliminada, la cera se deja solidificar. Este proceso se repite hasta que se produce un recubrimiento continuo.

Ejemplo 11

- 5 En un ejemplo específico del proceso de recubrimiento por inmersión usado según el Ejemplo 10, el núcleo interior comprende ácido acetilsalicílico y se encapsula con una capa de cápsula de HPMC. Se prepara la capa interior, circundando la capa de cápsula, y se deja secar. Esta cápsula se recubre por inmersión en cera de abeja a una temperatura de aproximadamente 90 °C, y después se deja enfriar.

REIVINDICACIONES

1. Una composición caracterizada por:
- 5 (a) un núcleo interior que comprende bacterias;
- (b) una capa interior que se une al núcleo interior, en donde la capa interior es un recubrimiento continuo que es insoluble a un pH de aproximadamente 3 o inferior; y
- 10 (c) una capa exterior que se une al núcleo interior, en donde la capa exterior es un recubrimiento hidrófobo continuo; en donde la capa interior es una capa precedente con respecto a la capa exterior.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la capa interior es un recubrimiento continuo soluble a un pH de aproximadamente 5 o más.
- 15 3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa exterior presenta una velocidad de transmisión de vapor de agua inferior a aproximadamente $200 \text{ mg/m}^2/24$ horas y comprende un material seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos, derivados de ácido graso, polímeros y mezclas de los mismos.
- 20 4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende una capa de cápsula, en donde la capa interior es contigua a la capa de cápsula y la capa de cápsula es contigua al núcleo interior.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa interior comprende un polímero aniónico.
- 25 6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el polímero aniónico es un copolímero del ácido metacrílico, metacrilato, ácido acrílico o acrilato.
- 30 7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa exterior comprende un material seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos, derivados de ácido graso y mezclas de los mismos.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos una de la capa interior y la capa exterior comprende un plastificante.
- 35 9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el núcleo interior comprende bacterias, en donde al menos una pluralidad de las bacterias es seleccionada del grupo que consiste en lactobacillus, bifidobacterias y mezclas de las mismas.