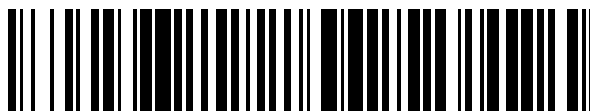


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 934**

51 Int. Cl.:

B32B 15/08 (2006.01)

B32B 15/20 (2006.01)

B65D 75/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/IB2012/001848**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12780798 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2758233**

54 Título: **Un material impermeable a la humedad y al oxígeno para acondicionar productos alimenticios, cosméticos y medicamentos**

30 Prioridad:

23.09.2011 IT MI20111718

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

20.02.2019

73 Titular/es:

**PROBIOTICAL S.P.A. (100.0%)
Via Mattei, 3
28100 Novara (NO), IT**

72 Inventor/es:

MOGNA, GIOVANNI

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 700 934 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

Un material impermeable a la humedad y al oxígeno para acondicionar productos alimenticios, cosméticos y medicamentos

La presente invención se refiere a un material impermeable a la humedad y al oxígeno para acondicionar productos alimenticios, cosméticos y medicamentos. En particular, la presente invención se refiere al acondicionamiento primario en forma de envases blíster o sobres, que entra en contacto directo con las formulaciones de productos alimenticios, cosméticos y medicamentos, tales como, por ejemplo, comprimidos, pastillas, óvulos vaginales, polvos, gránulos, supositorios, cápsulas rígidas y cápsulas blandas (también denominadas cápsulas de gelatina blanda).

En los sectores farmacéutico, cosmético y de suplementos alimenticios, se conoce la importancia del acondicionamiento primario para garantizar una vida útil adecuada, útil para la venta de productos terminados, tales como, por ejemplo, productos alimenticios, cosméticos y medicamentos.

Acondicionamiento primario significa el material, por ejemplo envases blíster y sobres, que entra en contacto directo con las formulaciones de los medicamentos o productos alimenticios.

El material comúnmente usado para envases blíster y sobres puede consistir en papel, y diversos tipos de material plástico a menudo combinados entre sí y, a veces, acoplados a una lámina o capa de aluminio.

Los tipos más comúnmente usados incluyen el denominado polietileno/aluminio/tereftalato de polietileno, PE/AL/PET, que constituye un material de acondicionamiento multicapa con tres capas.

En el caso de formulaciones que contienen principios activos farmacológicos y/o componentes con actividad biológica inestable y/o fácilmente degradables, especialmente si entran en contacto con el entorno exterior (humedad, vapor de agua, luz y oxígeno), los materiales mencionados anteriormente no son adecuados para garantizar suficiente estabilidad con la consiguiente degradación del principio activo contenido en los mismos.

Las formas de administración más comúnmente usadas en el acondicionamiento de productos alimenticios, cosméticos y medicamentos incluyen comprimidos, pastillas, óvulos vaginales, polvos, gránulos, supositorios, cápsulas rígidas y cápsulas blandas (también conocidas como cápsulas de gelatina blanda). Dichas formas se acondicionan comúnmente en los tipos de acondicionamiento primario mencionados anteriormente.

Los agentes que proceden del entorno exterior (humedad, vapor de agua, luz y oxígeno) pueden modificar algunos parámetros químicos/físicos de las formulaciones provocando inestabilidad y pérdida de eficacia de los componentes activos contenidos. Dichos agentes han demostrado ser particularmente decisivos en cuanto a la aceleración de la cinética de reacciones de oxidación, hidrolíticas, fotoquímicas y de putrefacción. En el caso de que los principios activos consistan en o comprendan microorganismos, dichos agentes externos (humedad, vapor de agua, luz y oxígeno) pueden influir notablemente en el metabolismo microbiano con la formación de catabolitos tóxicos que conducen a muerte celular. En el sector de los probióticos, los microorganismos que pueden proporcionar efectos beneficiosos a la salud de los consumidores si se consumen en cantidades y momentos adecuados, la eficacia sobre la vida útil se ve comprometida si el metabolismo microbiano no se ralentiza o reduce suficientemente. Se obtiene un metabolismo microbiano suficientemente ralentizado o reducido no sólo garantizando en el momento de fabricación del producto probiótico un grado extremadamente reducido de humedad y agua libre, sino también evitando un aumento de la humedad y el oxígeno a lo largo de la vida útil del producto. Por tanto, durante la vida útil, la entrada de humedad ambiental y/u oxígeno desde el exterior hacia el interior de dicho productos, debe evitarse.

Hay productos basados en microorganismos probióticos en los que los últimos se mezclan o se soportan mediante una matriz lipófila, por ejemplo aceite vegetal, o mediante una matriz de grasa, por ejemplo glicerina, que además de padecer el problema descrito anteriormente debe también compararse con algunos fenómenos de oxidación que tienen lugar en la propia matriz y que se aceleran mediante la entrada de oxígeno y/o la presencia de metales y otras sustancias oxidantes. En matrices lipófilas, la oxidación conduce a la formación de sustancias tales como aldehídos, cetonas, ácidos grasos oxidados (trienos conjugados C18:3, ácidos conjugados 9,11-10,12 c,t-t,c C18:2, ácidos conjugados 9,11-10,12 t,t-t,t C18:2) compuestos orgánicos volátiles (tales como hexanal C6:0, nonanal C9:0) que son muy tóxicos para los microorganismos suspendidos en las mismas (toxicidad intrínseca).

Por tanto, en este tipo de productos basados en microorganismos probióticos, un tecnólogo experto en la técnica debe comprobar la ausencia de humedad y toxicidad intrínseca a la matriz lipófila. Además, deben evitarse aumentos en la humedad y/o la formación de compuestos tóxicos durante la vida útil de los productos terminados, debido a los fenómenos de oxidación que tienen lugar debido a la entrada de aire/oxígeno en la matriz lipófila.

Por tanto, para garantizar la eficacia de productos basados en microorganismos probióticos hasta el final de su vida útil, surge la necesidad no sólo de verificar la biocompatibilidad total de las diversas sustancias que componen la formulación (ausencia de sustancias tóxicas tales como polifenoles, tocoferoles, ácidos fenólicos libres, hidrocarburos policíclicos aromáticos etc. contenidos en la matriz lipófila y/o en las otras sustancias contenidas en la

composición), sino también de usar un material para elaborar el acondicionamiento primario que tiene un efecto de barrera real contra la humedad y el oxígeno.

Por tanto, persiste la necesidad de poder proporcionar un material que pueda garantizar una vida útil de al menos 24 meses para productos alimenticios, cosméticos y medicamentos, en particular para productos que contienen microorganismos probióticos que están en contacto con una matriz lipófila. Además, permanece la necesidad de poder proporcionar un material para elaborar acondicionamiento primario para botellas, viales, envases blíster y sobres que es impermeable a vapor de agua y oxígeno pero, al mismo tiempo, tiene características de rotura tales como para permitir la rotura con una simple presión con el dedo sobre la cavidad del envase blíster y características de corte tales como para permitir que el sobre se abra con los dedos. Incluso más particularmente, permanece la necesidad de poder proporcionar un envase blíster que permite el acondicionamiento de cápsulas blandas (cápsulas de gelatina blanda) que contienen una matriz lipófila y microorganismos.

El solicitante ha dado una respuesta adecuada a la necesidad mencionada anteriormente creando un nuevo material para acondicionar medicamentos, productos alimenticios y cosméticos que comprende al menos dos capas de aluminio acopladas entre sí, teniendo dicho material un grosor final tal como para mantener las características de rotura y corte necesarias para permitir el uso práctico y fácil.

En una realización preferida, el material de la presente invención puede ilustrarse esquemáticamente como poliamida/material multicapa de aluminio/polietileno $[PA/(AL)_n/PE]$ o poliamida/material multicapa de aluminio/poli(cloruro de vinilo) $[PA/(AL)_n/PE]$, donde n está comprendido entre 2 y 10, preferiblemente entre 2 y 5, incluso más preferiblemente entre 3 y 4.

Ventajosamente, el material de la presente invención que tiene al menos dos capas de aluminio (capa doble) garantiza una permeabilidad mucho menor con respecto a un mismo material que tiene una sola capa de aluminio (capa única), del mismo grosor final que la capa doble, especialmente con referencia a vapor de agua y oxígeno. El material con dos capas de aluminio de la presente invención tiene numerosas ventajas con respecto al mismo material con una única capa de aluminio, con el mismo grosor final.

La presente invención se refiere a un material, un envase blíster y un sobre que tienen las características tal como se muestra en las reivindicaciones adjuntas.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención se describen en la siguiente descripción detallada y tales realizaciones se reivindicarán en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Un envase blíster es un término usado para diferentes tipos de acondicionamientos plásticos preestablecidos usados como recipientes, por ejemplo, recipientes de una única dosis, para medicamentos, cosméticos y productos alimenticios. Las dos partes principales del envase blíster son la cavidad obtenida gracias a un material suficientemente deformable por aumento de temperatura y una cubierta de aluminio rompible. La cavidad contiene habitualmente el medicamento o el producto alimenticio o cosmético, mientras que la cubierta puede presentar la información sobre el contenido o el fabricante.

Se conoce la permeabilidad de materiales poliméricos para muchos materiales. La tabla 1 muestra, para algunos materiales, la tasa de transmisión de oxígeno OTR ($\text{cm}^3\text{m}^{-2}\text{d}^{-1}\text{atm}^{-1}$ a 23°C, el 50% de HR) y la tasa de transmisión de vapor de agua WVTR ($\text{gm}^{-2}\text{d}^{-1}$ a 23°C, el 75% de HR) de películas compuestas que contienen 12 μm de PET.

Tabla 1

Material	OTR	WVTR	Material compuesto μm
PET	110	15	12
PET/PE	0,93-1,24	0,248-0,372	12/50
PET/EVOH/PE	0,06	0,134-0,268	12/5/50

PET= Tereftalato de polietileno

PET/PE= Tereftalato de polietileno/polietileno

PET/EVOH/PE=Tereftalato de polietileno/alcohol etílico-vinílico/polietileno

Una única lámina de aluminio laminado tiene un valor de permeabilidad al vapor de agua de 0,1 $\text{g/m}^2/\text{día}$ y un valor de permeabilidad al oxígeno de 0,1 $\text{g/m}^2/\text{día}$.

A pesar de los datos de permeabilidad de aluminio de una única capa contra vapor de agua y oxígeno son muy bajos, el solicitante ha verificado experimentalmente que, debido al manejo que experimenta el material durante toda la cadena de producción que conduce a la fabricación del acondicionamiento primario, realmente dicho material,

debido a las deformaciones experimentadas durante las diversas operaciones, es absolutamente inadecuado para garantizar una barrera eficaz contra agentes externos, vapor de agua y oxígeno.

El solicitante ha llevado a cabo un experimento en el que envases blíster formados por una cavidad elaborada con un material multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PVC y una cubierta elaborada con una lámina de una sola capa de aluminio laminado (blíster 1) se colocaron en estabilidad. Debe indicarse que el material multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PVC tiene un elemento central que consiste en PP/EVOH/PP al que se acopla una capa de PVC, sobre ambas capas externas, con el fin de mejorar la funcionalidad de uso y permitir el acoplamiento con el aluminio.

En detalle, los materiales usados en el envase blíster 1 son:

A): Material multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PVC para producir la cavidad del envase blíster 1, y

B): Lámina de una sola capa laminada en aluminio (AL) para producir la cubierta del envase blíster 1.

Dichos materiales según los puntos A) y B) tienen las siguientes características (los números identifican el grosor en μm).

La tabla A muestra la composición del material según el punto A).

Tabla A

Composición del material multicapa A	Grosor μm	Peso g/m^2
PVC	250	350
Adhesivo		2
PP/EVOH/PP	100	92
Adhesivo		2
PVC	20	28
Total	370 $\pm$ 6%	474 $\pm$ 6%

La tabla A1 muestra las características de barrera del material según punto A).

Tabla A1

Características de barrera del material multicapa A	Unidad de medición	Método	Valores	Notas
Permeabilidad a vapor de agua	$\text{g/m}^3/24$ horas	ASTM F 1249	≤ 1	38°C-el 90% de HR
Permeabilidad a oxígeno	$\text{cc/m}^3/24$ horas	ASTM D 3985	≤ 1	23°C-el 100% de HR

La tabla B muestra la composición del material según punto B).

Tabla B

Composición del material B	Grosor μm	Peso g/m^2
Aluminio de una sola capa (AL)	20	54
Total	20 $\pm$ 6%	54 $\pm$ 6%

La tabla B1 muestra las características de barrera del material según punto B).

Tabla B1

Características de barrera del material B	Unidad de medición	Método	Valores	Notas
Permeabilidad a vapor de agua	$\text{g/m}^3/24$ horas	ASTM F 1249	≤ 1	38°C-el 90% de HR
Permeabilidad a oxígeno	$\text{cc/m}^3/24$ horas	ASTM D 3985	≤ 1	23°C-el 100% de HR

Dentro de la cavidad de envase blíster 1, se acondicionaron cápsulas de gelatina blanda en gelatina que contenía una suspensión oleosa de aceite de soja (el 77% p/p) y el microorganismo probiótico *B. breve* BR03 DSM 16604 en forma microencapsulada en una matriz lipídica (23% p/p y que tiene una carga de 100 mil millones de UFC/g).

En una realización preferida de la invención, el microorganismo probiótico se recubre con al menos un recubrimiento

de origen vegetal.

En una realización preferida, las grasas de naturaleza vegetal se seleccionan del grupo que comprende las grasas vegetales saturadas que tienen un punto de fusión comprendido entre 35°C y 75 °C, preferiblemente comprendido entre 45 y 65°C, ventajosamente entre 50 y 60°C.

En una realización preferida, pueden usarse grasas vegetales saturadas que tienen un determinado grado de hidrofobicidad que pueden seleccionarse del grupo que comprende mono y diglicéridos de ácidos grasos saturados, los poligliceroles esterificados con ácidos grasos saturados y los ácidos grasos saturados libres.

Los ácidos grasos saturados pueden seleccionarse del grupo que comprende entre 8 y 32 átomos de carbono, preferiblemente entre 12 y 28 átomos de carbono, incluso más preferiblemente entre 16 y 24 átomos de carbono.

Ventajosamente, el lípido de recubrimiento se selecciona del grupo que comprende poligliceril-6-diesterato, dipalmitato-estearato de glicerilo, ácidos grasos saturados, grasas vegetales hidrogenadas de origen no láurico, grasas de palma hidrogenada o estearina.

En una primera realización, las bacterias probióticas se recubren con un único recubrimiento (monrrecubiertas). En la práctica, se crea un único recubrimiento con un mismo lípido. Ventajosamente, el único recubrimiento se forma mediante poligliceril-6-diesterato o mediante dipalmitoestearato de glicerilo (E471).

En una realización preferida, la razón en peso entre el microorganismo liofilizado y la sustancia de recubrimiento lipídica que lo recubre es de 50:50 o 40:60.

En una segunda realización preferida, las bacterias probióticas tienen doble recubrimiento. En la práctica, se realiza un doble recubrimiento sucesivamente con dos lípidos que son diferentes entre sí (doble recubrimiento). Ventajosamente, los dos lípidos se seleccionan del grupo que comprende una grasa de palma hidrogenada (punto de fusión = 60°C) y un dipalmitato-6-estearato de glicerol (punto de fusión = 57-60°C). Los dos lípidos se pulverizan sobre las bacterias liofilizadas sucesivamente, es decir, un doble recubrimiento se aplica sobre el producto liofilizado: el primero con grasa de palma hidrogenada y el segundo con dipalmitato-6-estearato de glicerol en una razón 3:1 uno con respecto al otro.

Las cápsulas de gelatina blanda se elaboran continuamente mediante un sistema denominado moldeador en la jerga técnica que, a partir de gelatina licuada mediante fundido a una temperatura adecuada, forma en primer lugar una lámina delgada haciendo que la gelatina pase a través de dos rodillos de acero; posteriormente, dos láminas de gelatina se mueven una hacia la otra y se sellan en los lados y en la parte inferior mientras que la aguja de una bomba volumétrica inyecta la suspensión oleosa que constituye la formulación en el bolsillo que se está formando. Cuando se retira la aguja, el extremo superior también se sella, provocando la formación de la cápsula de gelatina blanda completa. Las cápsulas de gelatina blanda así formadas se secan en una corriente de aire caliente y se recogen.

En una realización preferida las cápsulas de gelatina blanda comprenden una matriz lipófila, preferiblemente un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maíz, un espesante que consiste en cera o grasa con un punto de fusión comprendido entre 50°C y 80°C, por ejemplo cera de abeja, o incluso más preferiblemente monoestearato de glicerol.

Los envases blíster 1 que contienen las cápsulas de gelatina blanda se colocan en estabilidad, en paralelo con el acondicionamiento primario de referencia (barrera de referencia) conocido en la técnica anterior por sus características de impermeabilidad frente a vapor de agua y oxígeno en las siguientes condiciones:

i) a 25°C y el 60% de HR, véase la tabla 2

ii) a 30°C y el 65% de HR, véase la tabla 3.

Los datos en las tablas 2 y 3 muestran que el acondicionamiento primario de envase blíster 1 no representa una barrera adecuada puesto que se ha verificado una fuerte mortalidad en comparación con los resultados de las cápsulas de gelatina blanda en el acondicionamiento primario de referencia. Después de 4, 5 meses, hay una semivida de 339 días frente a 28 días en el caso (i) - tabla 2, y 192 días frente a 17 días en el caso (ii) - tabla 3.

Con el fin de verificar la causa de tal mortalidad, el solicitante valoró la cantidad de agua total y agua libre presente en la suspensión oleosa, presente en la cápsula de gelatina blanda, que contiene las bacterias para determinar la estabilidad de 6 meses en comparación con la inicial: no se resaltó ningún aumento ni de agua libre ni agua total. Esto significa que la mortalidad de las bacterias no se debe a un aumento en su metabolismo hecho posible mediante el aumento en agua biodisponible pero, debido a otro factor de toxicidad desencadenado por la entrada de aire y por tanto de oxígeno en la suspensión oleosa. Esta evidencia está sustentada por la consideración de que puesto que se trata de un aceite de soja, particularmente rico en ácido linoleico fuertemente insaturado, puede

oxidarse fácilmente, provocando rápidamente una cascada de radicales.

El solicitante se propuso averiguar si la entrada de oxígeno había tenido lugar a través de la capa de aluminio (AL) que constituye la cubierta del envase blíster o a través del material multicapa que constituye la cavidad del envase blíster.

Por tanto, se organizaron algunas pruebas de estabilidad en las condiciones de funcionamiento mencionadas anteriormente, comparando la estabilidad de las cápsulas de gelatina blanda acondicionadas en sobres elaborados con ambas caras en material multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PVC como los del envase blíster 1, con las mismas cápsulas de gelatina blanda acondicionadas en sobres multicapa de PET/AL/PE que representan la barrera de referencia como en las tablas 2 y 3.

Los datos de estabilidad obtenidos tras 1 año muestran una equivalencia sustancial de los dos tipos de acondicionamiento, resaltando que la capa que había permitido el paso de oxígeno en el envase blíster 1 era la única capa de aluminio.

Puede encontrarse una posible explicación considerando que la lámina de aluminio tiene, durante la fabricación, valores de impermeabilidad extremadamente buenos contra el vapor de agua y oxígeno, pero que estos rendimientos podrían disminuir fácilmente tras el manejo y/o deformaciones debido a las condiciones particulares de procesamiento y almacenamiento. Parece que las condiciones de procesamiento contribuyen a aumentar la permeabilidad de la lámina de aluminio. Dicho aumento en la permeabilidad no se debe a grietas y/o colapsos en la lámina de aluminio, sino a deformaciones/dilataciones de los poros (intrínsecamente presentes) en la propia lámina de aluminio, ya que los poros son un elemento constructivo de la lámina de aluminio laminado.

El solicitante ha desarrollado un material para la producción de acondicionamiento primario útil para el acondicionamiento de productos alimenticios, cosméticos y medicamentos. El material de la presente invención comprende al menos dos láminas/capas de aluminio, preferiblemente aluminio laminado, acopladas entre sí mediante la unión con compuestos adhesivos apropiados que pueden extenderse sobre la superficie externa de la capa de aluminio y calentarse usando los equipos y las técnicas conocidas para un experto en la técnica.

En una realización preferida, el material de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en un número de láminas/capas de aluminio comprendido entre 2 y 10. En una realización preferida, el número de láminas/capas es 3 ó 4 ó 5. Ventajosamente, el número de láminas/capas es 2 ó 3.

El grosor de cada lámina/capa individual de aluminio está comprendido entre 2 y 50 μm , preferiblemente entre 5 y 40 μm . En una realización preferida, el grosor de cada lámina/capa individual de aluminio está comprendido entre 7 y 30 μm , preferiblemente entre 8 y 20 μm . En otra realización preferida, el grosor de cada lámina/capa individual de aluminio está comprendido entre 8 y 20 μm , preferiblemente entre 10 y 15 μm . Un experto en la técnica es consciente de que los valores citados anteriormente con referencia a los grosores son susceptibles a variaciones debido a una tolerancia que está comprendida entre $\pm 2\%$ y $\pm 8\%$, habitualmente comprendida entre $\pm 4\%$ y $\pm 6\%$.

El peso de las láminas/capas de aluminio usadas depende del grosor de la lámina. Por ejemplo, una lámina/capa de aluminio que tiene un grosor de 20 μm tiene un peso comprendido entre 45 y 60 g/m^2 , preferiblemente entre 50 y 55 g/m^2 , por ejemplo 54 g/m^2 . Por ejemplo, una lámina/capa de aluminio que tiene un grosor de 9 μm tiene un peso comprendido entre 45 y 30 g/m^2 , preferiblemente entre 50 y 26 g/m^2 , por ejemplo 24,30 g/m^2 . Un experto en la técnica es consciente de que los valores citados anteriormente con referencia a los pesos de las láminas/capas individuales son susceptibles a variaciones debido a una tolerancia que está comprendida entre $\pm 2\%$ y $\pm 8\%$, habitualmente comprendida entre $\pm 4\%$ y $\pm 6\%$.

En una realización preferida, el material de la presente invención consiste en una primera y una segunda lámina teniendo cada una un grosor comprendido entre 5 y 20 μm , preferiblemente entre 7 y 15 μm , por ejemplo, 10 μm . Por ejemplo, pueden usarse dos láminas de 10 μm . Las láminas individuales se acoplan mediante los equipos y las técnicas conocidas para un experto en la técnica.

En otra realización preferida, el material de la presente invención consiste en una primera, una segunda y una tercera lámina teniendo cada una un grosor comprendido entre 5 y 20 μm , preferiblemente entre 9 y 12 μm . Por ejemplo, pueden usarse tres láminas de 7 μm o tres láminas de 10 micras.

Las láminas individuales se acoplan mediante los equipos y las técnicas conocidas para un experto en la técnica.

El material de aluminio multicapa tiene las características mostradas en tabla C.

En una realización preferida, el material de la presente invención consiste en una primera lámina que tiene un grosor de 20 μm , que está acoplada a una segunda lámina que tiene un grosor de 9 μm . El material de aluminio multicapa tiene las características mostradas en tabla C.

Tabla C

Composición del material C	Grosor μm	Peso g/m^2
Aluminio (AL)	20	54
Adhesivo	despreciable	2
Aluminio (AL)	9	24,30
Total	29 $\pm$ 6%	80,3 $\pm$ 6%

5 Las características de barrera de material C se muestran en tabla C1.

Tabla C1

Características de barrera del material C	Unidad de medición	Método	Valores	Notas
Permeabilidad al vapor de agua	$\text{g/m}^3/24$ horas	ASTM F 1249	≤ 1	38°C-el 90% de HR
Permeabilidad al oxígeno	$\text{cc/m}^3/24$ horas	ASTM D 3985	≤ 1	23°C-el 100% de HR

10 Tras producir el material C) el solicitante acopló una capa de poliamida (PA) a una cara de dicho material y una capa de polietileno o poli(cloruro de vinilo) a la otra cara de dicho material, haciendo por tanto que tal material sea un material multicapa sellable con otros materiales diferentes. Tal nuevo material multicapa se denomina "material D" dentro del alcance de esta solicitud de patente, identificado mediante el acrónimo $\text{PA}/(\text{AL})_n/\text{PE}$, donde n en este caso es igual a 2.

15 Tras producir el material D), el solicitante preparó un envase blíster 2. El envase blíster 2 consiste en una cavidad que consiste en material multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PVC y una cubierta producida con material D ($\text{PA}/(\text{AL})_n/\text{PE}$) cuya construcción y características de barrera ya se han descrito anteriormente. Los envases blíster 2 que contienen las mismas cápsulas de gelatina blanda que las sometidas a prueba anteriormente se colocaron en estabilidad.

20 Los datos de estabilidad (tablas 6 y 7) realizados hasta 18 meses muestran sorprendentemente que el efecto de barrera del material D es tal como para evitar la entrada de no sólo vapor de agua, sino también de oxígeno, garantizando por tanto una buena estabilidad de las cápsulas de gelatina blanda que contienen las bacterias probióticas. Tras 18 meses, hay una semivida de 352 días frente a 341 días - tabla 6, y 156 días frente a 163 días - tabla 7.

25 Ventajosamente, el material de la presente invención permite la producción de un envase blíster que es más impermeable a vapor de agua y oxígeno con respecto a la técnica conocida mientras mantiene, al mismo tiempo, las características de rotura que permiten romper con simple presión con el dedo sobre la cavidad del envase blíster y las características de corte necesarias para permitir el uso práctico y fácil.

30 El solicitante encontró que un envase blíster que consiste en una cavidad de un material multicapa acoplado a una única capa de aluminio no puede proporcionar un efecto de barrera adecuado tal como se demuestra mediante los datos mostrados en tabla 1.

35 Incluso si el mecanismo de desgaste no se ha aclarado en detalle, sin embargo, es cierto que cuando el material que comprende el acondicionamiento primario no crea una barrera suficiente contra la entrada de vapor de agua y oxígeno, se produce una serie de eventos de cascada, particularmente en un entorno con un alto grado de humedad relativa por encima del 60%, que incluye: la entrada de aire y, por tanto, oxígeno en la cavidad, oxígeno que entonces atraviesa la pared externa de la cápsula de gelatina blanda entrando en la matriz lipófila (aceite contenido en la cápsula de gelatina blanda como soporte).

40 En el aceite, una vez que se han consumido las sustancias con actividad antioxidante presente de manera natural (por ejemplo, polifenoles, tocoferoles, ácidos fenólicos libres y esterificados) o, añadidas voluntariamente (por ejemplo vitamina E), se desencadena una reacción de oxidación en cadena con la formación de muchas especies de radicales libres y compuestos súperoxidados, por ejemplo, aldehídos, cetonas, trienos y ácidos conjugados.

Tanto los radicales libres como los compuestos súperoxidados son tóxicos para los probióticos.

50 El objeto de la presente invención es un material multicapa para acondicionar cápsulas de gelatina blanda que contienen una matriz lipófila y microorganismos, que comprende al menos dos capas de aluminio acopladas entre sí, donde cada capa de aluminio tiene un grosor comprendido entre 2 y 50 μm , teniendo dicho material una primera cara acoplada a una capa de poliamida (PA) y una segunda cara acoplada a una capa de polietileno (PE) o poli(cloruro de vinilo) (PVC) proporcionando un material multicapa de tipo $\text{PA}/(\text{AL})_n/\text{PE}$ o $\text{PA}/(\text{AL})_n/\text{PVC}$, donde n está comprendido entre 2 y 10.

En una realización preferida de dicho material multicapa, el valor de n está comprendido entre 2 y 5, más preferiblemente entre 3 y 4.

5 En una realización de dicho material multicapa, una primera y una segunda capa de aluminio tienen cada una un grosor comprendido entre 5 y 20 μm , preferiblemente entre 7 y 15 μm , incluso más preferiblemente 10 μm .

En una realización de dicho material multicapa, una primera, una segunda y una tercera capa de aluminio tienen cada una un grosor comprendido entre 5 y 20 μm , preferiblemente entre 9 y 12 μm .

10 En una realización de dicho material multicapa, una primera capa de aluminio tiene un grosor de 20 μm y una segunda capa de aluminio tiene un grosor de 9 μm , en el que el material tiene una permeabilidad al vapor de agua $\leq 1 \text{ g/m}^3/24$ horas medida con el método ASTM F 1249 a una temperatura de 38°C y el 90% de humedad relativa y una permeabilidad al oxígeno $\leq 1 \text{ cc/m}^3/24$ horas medida con el método ASTM D 3985 a una temperatura de 23°C y el 100% de humedad relativa.

15 El objeto de la presente invención comprende una cubierta y una cavidad acopladas entre sí para formar un alojamiento para contener cápsulas de gelatina blanda que contienen una matriz lipófila, preferiblemente un aceite vegetal, y microorganismos dispersados en dicha matriz lipófila, produciéndose dicha cubierta con el material descrito anteriormente, según una de las realizaciones mencionadas anteriormente, produciéndose dicha cavidad
20 con un material multicapa seleccionado del grupo que comprende: PP/PE, PP/EVOH/PP, PVC/PP/EVOH/PP/PVC, PS/PE, PS/PE/PS, PS/EVOH/PE y PA/AL/PVC.

25 En una realización dicho envase blíster comprende una cubierta y una cavidad acopladas entre sí para formar un alojamiento para contener cápsulas de gelatina blanda que contienen una matriz lipófila, preferiblemente un aceite vegetal, y microorganismos dispersados en dicha matriz lipófila, produciéndose dicha cubierta y dicha cavidad con el material descrito anteriormente según una de las realizaciones mencionadas anteriormente.

30 El objeto de la presente invención es un sobre que comprende una primera y una segunda cara acopladas entre sí para definir un volumen cerrado, en el que dicha primera y/o segunda cara comprenden el material descrito anteriormente según una de las realizaciones mencionadas anteriormente. El acoplamiento puede realizarse, por ejemplo, a través de termosellado, usando las técnicas y los equipos conocidos para un experto en la técnica. El sobre puede estar hecho de dos caras acopladas entre sí a través de termosellado en caliente (caras termoselladas en caliente) donde cada cara consiste en el material multicapa descrito anteriormente en una de las realizaciones mencionadas anteriormente. En el volumen cerrado, hay productos que contienen microorganismos en contacto con
35 una matriz lipófila, por ejemplo un aceite vegetal, tal como por ejemplo cápsulas de gelatina blanda.

El objeto de la presente invención es el uso de un material multicapa según una de las realizaciones mencionadas anteriormente, para proporcionar estabilidad a productos que contienen microorganismos.

40 Dicho material multicapa tal como se describe anteriormente puede proporcionar estabilidad de la vida útil a productos que contienen microorganismos que se encuentran en contacto con una matriz lipófila, preferiblemente un aceite vegetal, de 18 hasta 36 meses, preferiblemente de 24 meses, a una temperatura comprendida entre 20 y 35°C, preferiblemente entre 25 y 30°C. La estabilidad de la vida útil de productos que contienen microorganismos (por ejemplo, una cápsula de gelatina blanda que comprende un aceite vegetal, por ejemplo un aceite de maíz, y
45 microorganismos) contra oxígeno y vapor de agua.

TABLA 2

	T cero				25°C 3 meses				25°C 4.5 meses							
	Datos	Células vitales	Humedad total		Datos	Días de estabilidad		Células vitales	Semi-vida	Humedad total	Datos		Días de estabilidad		Células vitales	Semi-vida
		Mil millones/g	Aw	% de pérdida de peso a 80°C		91	Mil millones/g	días	Aw		% de pérdida de peso a 80°C	133	Mil millones/g	días		
Datos de estabilidad a 25°C, el 60% de HR					11/08/08	91	Mil millones/g	días								
Sobre multicapa PET/AL/PE (Barrera de referencia)	12/05/08	21			11/08/08	91	17.3	325	0.283	0.36	22/09/08	16	339			
Envase blíster 1 multicapa (PVC/PP/EVOH/PP/PVC) / única capa de AL	12/05/08	21	0.28	0.35	11/08/08	91	16.5	262	0.285	0.35	22/09/08	0.8	28			

TABLA 3

	T cero				30°C 3 meses				30°C 4.5 meses					
	Datos	Células vitales	Humedad total		Datos	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Humedad total	% de pérdida de peso a 80°C	Datos	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida
			Aw	% de pérdida de peso a 80°C										
Datos de estabilidad a 30°C, el 65% de HR		Mil millones/g					Mil millones/g	Días	Aw	% de pérdida de peso a 80°C			Mil millones/g	Días
Sobre multicapa PET/AL/PE (Barrera de referencia)	12/05/08	21			11/08/08	91	15	187	0.286	0.37	22/09/08	133	13	192
Envase blíster: 1 multicapa (PVC/PP/EVOH/PP/PVC) / única capa de AL	12/05/08	21	0.28	0.35	11/08/08	91	13	132	0.288	0.37	22/09/08	133	0.1	17

TABLA 4

Datos de estabilidad a 25°C, el 60% de HR	T cero			25°C 3 meses				25°C 6 meses				25°C 9 meses				25°C 12 meses						
	Datos	Células vitales	Humedad total	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Humedad total	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Humedad total		Datos	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida
																	Aw	% de pérdida a 80°C				
Sobre multicapa PET/AL/PE (Barrera de referencia)	07/10/08	21	0.3 0.35	92	17.5	350	0.285 0.36	183	14.3	330	14/07/09	280	12.3	363	0.290 0.39	12/10/09	370	10.3	360			
Sobre multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PPVC)	07/10/08	21		92	16	235	0.268 0.36	183	14.6	349	14/07/09	280	11.9	342	0.289 0.39	12/10/09	370	10.2	355			

TABLA 5

Datos de estabilidad a 30°C, el 65% de HR	T° cero				30°C 3 meses				30°C 6 meses				30°C 9 meses				30°C 12 meses							
	Datos	Células vitales	Humedad total		Datos	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Datos	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida						
			Aw	% de pérdidas de peso a 80°C															Aw	% de pérdidas de peso a 80°C	Aw	% de pérdidas de peso a 80°C	Aw	% de pérdidas de peso a 80°C
Sobre multicapa PET/AL/PE (Barrera de referencia)	07/10/08	21	0.3	0.35	07/01/09	92	15	190	0.291	0.40	08/04/09	183	11	196	14/07/09	280	7.5	188	0.293	0.41	12/10/09	370	4.1	157
Sobre multicapa (PVC/PP/EVOH/PP/PVC)	07/10/08	21			07/01/09	92	14.6	175	0.292	0.39	08/04/09	183	10.8	191	14/07/09	280	7.6	191	0.295	0.43	12/10/09	370	3.9	152

TABLA 6

Datos de estabilidad a 25°C, el 60% de HR	T cero			25°C 3 meses				25°C 6 meses				25°C 9 meses				25°C 12 meses				25°C 18 meses										
	Datos		Células vitales	Humedad total		Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días	Células vitales	Semi-vida	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días	Células vitales	Semi-vida	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Humedad total		Días	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida				
	Aw	% de pérdida de peso a 80°C		Aw	% de pérdida de peso a 80°C																Aw	% de pérdida de peso a 80°C					Aw	% de pérdida de peso a 80°C	Aw	% de pérdida de peso a 80°C
Sobre multicapa PET/AL/PE (Barrera de referencia)	17/11/09	21				80	17.3	322	0.28	5	0.36	17/05/10	181	14.4	333	13/09/10	269	12.5	359		0.281	0.40	17/11/10	365	9.9	336	11/05/11	540	6.9	332
Envase blíster 2 multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PVC / material D PA/AL/nPE, n=2 (inversión)	17/11/09	21	0.28	0.35		90	17.6	353	0.28	8	0.36	17/05/10	181	14.1	315	13/09/10	269	12.9	383		0.287	0.41	17/11/10	365	10.4	360	11/05/11	540	7	341

TABLA 7

Datos de estabilidad a 30°C, el 65% de HR	T cero				30°C 3 meses				30°C 6 meses				30°C 9 meses				30°C 12 meses				30°C 18 meses			
	Datos	Células vitales	Humedad total		Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días	Días de estabilidad	Células vitales	Semi-vida	Días
			Aw	% de pérdida de peso a 80°C																				
Sobre multicapa PET/AL/PE (Barrera de referencia)	17/11/09	21			15/02/10	90	14.8	178	0.28	0.39	17/05/10	181	10.5	181	13/08/10	259	17/11/10	365	4.4	162	11/05/11	54	1.9	156
Envase blíster 2 multicapa PVC/PP/EVOH/PP/PVC / material D PA/AL/n/PE, n=2 (Inversión)	17/11/09	21	0.28	0.35	15/02/10	90	15.1	189	0.29	0.41	17/05/10	181	10.7	186	13/08/10	259	17/11/10	365	4.6	167	11/05/11	54	2.1	163

REIVINDICACIONES

1. Un material multicapa para acondicionar cápsulas de gelatina blanda que contienen una matriz lipófila y microorganismos, que comprende al menos dos capas de aluminio acopladas entre sí, donde cada capa de aluminio tiene un grosor comprendido entre 2 y 50 μm , teniendo dicho material una primera cara acoplada a una capa de poliamida (PA) y una segunda cara acoplada a una capa de polietileno (PE) o poli(cloruro de vinilo) (PVC) que proporciona un material multicapa de tipo PA/(AL) n /PE o PA/(AL) n /PVC, donde n está comprendido entre 2 y 10.
2. El material multicapa según la reivindicación 1, en el que n está comprendido entre 2 y 5, incluso más preferiblemente entre 3 y 4.
3. El material multicapa según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que una primera y una segunda capa de aluminio tienen cada una un grosor comprendido entre 5 y 20 μm , preferiblemente entre 7 y 15 μm , incluso más preferiblemente 10 μm .
4. El material multicapa según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una primera, una segunda y una tercera capa de aluminio tienen un grosor comprendido entre 5 y 20 μm , preferiblemente entre 9 y 12 μm .
5. El material multicapa según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una primera capa de aluminio tiene un grosor de 20 μm y una segunda capa de aluminio tiene un grosor de 9 μm , en el que el material tiene una permeabilidad al vapor de agua $\leq 1 \text{ g/m}^3/24$ horas medida con el método ASTM F 1249 a una temperatura de 38°C y el 90% de humedad relativa y una permeabilidad al oxígeno $\leq 1 \text{ cc/m}^3/24$ horas medida con el método ASTM D 3985 a una temperatura de 23°C y el 100% de humedad relativa.
6. Un envase blíster que comprende una cubierta y una cavidad acopladas entre sí para formar un alojamiento para contener cápsulas de gelatina blanda que contienen una matriz lipófila, preferiblemente un aceite vegetal, y microorganismos dispersados en dicha matriz lipófila, produciéndose dicha cubierta con el material según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, produciéndose dicha cavidad con un material multicapa seleccionado del grupo que comprende: PP/PE, PP/EVOH/PP, PVC/PP/EVOH/PP/PVC, PS/PE, PS/PE/PS, PS/EVOH/PE y PA/AL/PVC.
7. Un envase blíster que comprende una cubierta y una cavidad acopladas entre sí para formar un alojamiento para contener cápsulas de gelatina blanda que contienen una matriz lipófila, preferiblemente un aceite vegetal, y microorganismos dispersados en dicha matriz lipófila, produciéndose dicha cubierta y dicha cavidad con el material según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
8. Un sobre que comprende una primera y una segunda cara acopladas entre sí para definir un volumen cerrado, en el que dicha primera y/o segunda cara comprenden un material según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
9. Un uso de un material multicapa según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para proporcionar estabilidad a productos que contienen microorganismos.
10. El uso del material según la reivindicación 9, para proporcionar estabilidad al almacenamiento de productos que contienen microorganismos en contacto con una matriz lipófila, preferiblemente un aceite vegetal, de 18 hasta 36 meses, preferiblemente 24 meses, a una temperatura comprendida entre 20 y 35°C, preferiblemente entre 25 y 30°C.
11. El uso del material según las reivindicaciones 9 ó 10, en el que la estabilidad al almacenamiento de los productos que contienen los microorganismos es contra oxígeno y vapor de agua.