

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 924 573**

21 Número de solicitud: 202130247

51 Int. Cl.:

**A61K 9/62** (2006.01)

**A61K 35/741** (2015.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**18.03.2021**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**07.10.2022**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**21.08.2023**

Fecha de concesión:

**17.04.2024**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**24.04.2024**

73 Titular/es:

**AORA HEALTH S.L. (100.0%)**  
**Calle Faraday 7, Parque Científico de Madrid**  
**28049 MADRID (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**CEPEDA MOLERO, Massiel Esther y**  
**POZA VILLALBA, Miguel Angel**

74 Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester**

54 Título: **SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN EN MÚLTIPLES SITIOS PARA ADMINISTRACIÓN DIFERENCIAL EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL**

57 Resumen:

Sistema de administración múltiple para administración diferencial en el tracto gastrointestinal. Sistema de administración en múltiples sitios que comprende: una primera cápsula y un medio de administración adicional, caracterizado porque la primera cápsula encapsula el medio de administración adicional; porque la primera cápsula y el medio de administración adicional administran al menos un adyuvante digestivo; y porque la primera cápsula y el medio de administración adicional liberan su contenido a un pH diferente.

**ES 2 924 573 B2**

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

## DESCRIPCIÓN

### **SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN EN MÚLTIPLES SITIOS PARA ADMINISTRACIÓN DIFERENCIAL EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL**

5

#### **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere al campo de la alimentación, la nutrición y la medicina, más específicamente al campo de los suplementos que ayudan en la digestión y asimilación de alimentos y nutrientes, incluso más específicamente, a un sistema de administración para la administración de adyuvantes en la digestión y asimilación de alimentos y nutrientes (por ejemplo, diferentes tipos de enzimas).

#### **TÉCNICA ANTECEDENTE**

Las enzimas digestivas derivadas de microbios han sido utilizadas en áreas de producción de alimentos y en aplicaciones terapéuticas durante muchos años, especialmente en Asia. Se han elaborado variedades de lipasa, amilasa, proteasa y lactasa a partir de especies microbianas y han sido utilizadas en el tratamiento de las deficiencias enzimáticas. Las enzimas digestivas microbianas tienen ventajas intrínsecas, son estables al calor y resistentes a la inactivación del ácido gástrico, a diferencia de las enzimas digestivas de origen animal (pancreatina porcina), que se utiliza convencionalmente para el tratamiento de los trastornos digestivos pancreáticos. Además, las enzimas derivadas de microbios son más eficientes, más estables y tienen un rango de actividad de pH más amplio. Además, las enzimas microbianas comprenden diferentes enzimas, que trabajan en diferentes condiciones de pH y esto da la opción de seleccionar enzimas más específicas para el pH del estómago o del intestino (de Souza, IA, et.al. (2019) *Enzymatic hydrolysis of starch into sugars is influenced by microgel assembly (La hidrólisis enzimática del almidón en los azúcares está influenciada por el ensamblaje de los microgeles)* Biotechnol. Rep. 22, e00342; Vishwanatha, KS, Appu Rao, AG y Singh, SA (2009) *Characterisation of acid protease expressed from Aspergillus oryzae MTCC 5341 (Caracterización de la proteasa ácida expresada a partir de Aspergillus oryzae MTCC 5341)*. Food Chem. 114, 402-407; Hiol, A. et. Al. (2000) *Purification and characterization of an extracellular lipase from a thermophilic Rhizopus oryzae strain isolated from palm fruit (Purificación y caracterización de una lipasa extracelular de una cepa termófila de Rhizopus oryzae aislada del fruto de la palma)*. Enzyme Microb. Technol. 26, 421-430; Siala, R., et.al. (2012) *Optimization of Acid*

*Protease Production by Aspergillus niger I1 on Shrimp Peptone Using Statistical Experimental Design (Optimización de la producción de proteasa ácida por Aspergillus niger I1 en peptona de camarón usando diseño experimental estadístico)* (Sci. World J. 2012, 1-11).

5

En el mercado, actualmente, se utilizan diferentes mezclas para tratar dolencias digestivas, y el principal atributo de estas mezclas, es que las enzimas microbianas o vegetales son resistentes a las condiciones ácidas del estómago, a diferencia de la pancreatina, y que no provienen de origen animal. Además, actualmente en el estado de la técnica se utilizan estas enzimas:

10

- con sistemas de administración simples (por ejemplo, píldoras o cápsulas que proporcionan la administración de la mezcla enzimática en un sitio); y
- de forma individualizada.

15

Sin embargo, normalmente, se necesitan diferentes tipos de enzimas o adyuvantes digestivos y la administración en varios sitios (por ejemplo, estómago e intestino delgado) es necesaria o deseable para el tratamiento apropiado de los trastornos digestivos. Sin embargo, actualmente, al sujeto o paciente se le proporcionan únicamente comprimidos o cápsulas que comprenden enzimas digestivas (ya sea pancreatina porcina, enzimas vegetales o enzimas microbianas) y que proporcionan la administración de las enzimas digestivas en un sitio, estómago o intestino.

20

Por lo tanto, en el estado de la técnica todavía existe la necesidad de proporcionar un sistema simple que proporcione tanto la mezcla adyuvante enzimática y/o digestiva requerida como la administración de cada una de las mismas a su sitio de acción requerido.

25

Los inventores de la presente invención, después de una extensa y exhaustiva investigación, han descubierto sorprendentemente un sistema que resuelve todos los problemas presentes en el estado de la técnica y mencionados anteriormente. La solución encontrada por los presentes inventores comprende la combinación apropiada de enzimas y/o adyuvantes digestivos que se proporciona en un sistema de administración en múltiples sitios que asegura la administración de cada adyuvante digestivo y/o enzimático en el sitio deseado o requerido en el tracto gastrointestinal.

35

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un sistema de administración en múltiples sitios que proporciona la administración de adyuvantes digestivos en al menos dos sitios diferentes del tracto gastrointestinal.

5 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un nutracéutico que comprende el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención.

10

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración en múltiples sitios o una composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, como un medicamento, preferentemente para la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad digestiva, más preferentemente de problemas de secreción pancreática (preferentemente, fibrosis quística o pancreatitis crónica, más preferentemente, síntomas digestivos de la misma), trastornos pancreáticos exocrinos, síntomas asociados con la pancreatectomía (más preferentemente, síntomas digestivos asociados con la pancreatectomía, incluso más preferentemente, soporte de las enzimas digestivas después de la pancreatectomía, enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, distensión abdominal, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, síndrome del intestino irritable, colesterol alto, diarrea (más preferentemente, diarrea asociada a los antibióticos) o producción excesiva de gases.

15

20

25 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración en múltiples sitios o una composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad digestiva.

30 En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad digestiva en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un sistema de administración en múltiples sitios o una composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, al sujeto.

35

En un séptimo aspecto, la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración en múltiples sitios o un nutracéutico, ambos de conformidad con la presente invención, para mejorar la digestión en un sujeto.

5 En un aspecto final, la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración en múltiples sitios o un nutracéutico, ambos de conformidad con la presente invención, para restaurar la flora intestinal en un sujeto.

10 Como se usa en la presente memoria, cuando el término "proteasa" o su plural están acompañados de uno o más números (por ejemplo, 3,0, 4,5 o 6,0), dicho número o números se refieren al pH óptimo para la actividad de dicha(s) proteasa(s).

15 Como se usa en la presente memoria, el término "gránulo" y su plural adquieren el significado que normalmente tienen en el estado de la técnica, esto es, partículas esféricas pequeñas de flujo libre fabricadas mediante la aglomeración de polvos finos o gránulos de sustancias activas y excipientes usando equipo de procesamiento apropiado. Los gránulos son un tipo de sistema multiparticulado que se ha convertido en una forma de dosificación importante y exitosa para la liberación activa inmediata o modificada. Los gránulos tienen un tamaño en el intervalo de entre 0,5 mm y 1,5 mm.

20 Además, como es ampliamente conocido en el estado de la técnica, una cápsula comprende un cuerpo y una tapa.

25 Por lo tanto, como se indicó anteriormente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un sistema de administración en múltiples sitios que comprende:

- una primera cápsula, y
- un medio de administración adicional,

30 caracterizado porque la primera cápsula encapsula el medio de administración adicional; porque cada uno de la primera cápsula y el medio de administración adicional administran al menos un adyuvante digestivo; y porque la primera cápsula y el medio de administración adicional liberan su contenido a un pH diferente.

Cada uno de la primera cápsula y el medio de administración adicional administran directamente al menos un adyuvante digestivo.

35

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención proporciona la administración o liberación diferencial de adyuvantes digestivos al menos en dos sitios diferentes del tracto gastrointestinal. Es decir, los adyuvantes digestivos administrados por la primera cápsula se liberan al medio (y, por lo tanto, proporcionan su actividad) en un sitio del tracto gastrointestinal y los adyuvantes digestivos administrados por el medio de administración adicional se liberan al medio (y, por lo tanto, proporcionan su actividad) en otro sitio del tracto gastrointestinal. El experto en la técnica entenderá que en la afirmación anterior se contempla que una cantidad residual de los adyuvantes digestivos del medio de administración adicional se libere y realice su acción en el sitio de administración de la primera cápsula.

Se contempla que el medio de administración adicional puede ser cualquier medio conocido en el estado de la técnica que sea adecuado para la administración de la sustancia o sustancias deseadas. Preferentemente, el medio de administración adicional es al menos un comprimido, al menos un minicomprimido, al menos una cápsula o al menos un gránulo, más preferentemente, el medio de administración adicional es un comprimido, una o una pluralidad de minicomprimidos, una cápsula o un gránulo. En una realización más preferente, el medio de administración adicional es una cápsula (segunda cápsula dentro del sistema de la presente invención) y, por lo tanto, en esta realización más preferente, el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención comprende: al menos dos cápsulas (más preferentemente dos cápsulas), en el que una primera cápsula encierra una segunda cápsula, caracterizada porque tanto la primera cápsula como la segunda cápsula, encapsulan cada una al menos un adyuvante digestivo y porque la primera y segunda cápsula liberan su contenido a un pH diferente.

En una realización preferente, la primera cápsula tiene un tamaño entre 00 y 1; más preferentemente un tamaño de 00, 0 (cuerpo de una longitud de 18,44 mm y tapa de una longitud de 10,72 mm) o 1 (cuerpo de una longitud de 16,61 mm y tapa de una longitud de 9,78 mm); más preferentemente 00 (cuerpo de una longitud de 22,22 mm y tapa de una longitud de 11,74 mm). Por lo tanto, la primera cápsula tiene un cuerpo de una longitud de entre 16 y 25 mm y una tapa de una longitud de entre 9,5 y 12 mm; más preferentemente, la primera cápsula tiene un cuerpo de una longitud de 22,22 mm y una tapa de una longitud de 11,74 mm.

35

Cuando el medio de administración adicional es al menos un minicomprimido (preferentemente, una o una pluralidad de minicomprimidos), dicho al menos un minicomprimido tiene un diámetro de entre 1,5 mm y 4 mm, más preferentemente, de entre 1,5 mm y 3 mm, incluso más preferentemente, dicho al menos un minicomprimido  
5 tiene un diámetro de 1,5 mm, 2 mm o 3 mm.

Cuando el medio de administración adicional es una cápsula (segunda cápsula), preferentemente tiene un tamaño de 2 o más; más preferentemente tiene un tamaño entre 2 y 5; más preferentemente, tiene un tamaño 2 (cuerpo de una longitud de 15,27  
10 mm y tapa de una longitud de 8,94 mm), 3 (cuerpo de una longitud de 13,59 mm y tapa de una longitud de 8,08 mm), 4 (cuerpo de una longitud de 12,19 mm y tapa de una longitud de 7,21 mm) o 5 (cuerpo de una longitud de 9,30 mm y tapa de una longitud de 6,20 mm); incluso más preferentemente tiene un tamaño de 2. Por lo tanto, preferentemente, la segunda cápsula tiene un cuerpo de una longitud de entre 9 mm y  
15 15,5 mm y una tapa de una longitud de entre 6 mm y 9 mm, más preferentemente un cuerpo de una longitud de 15,27 mm y una tapa de una longitud de 8,94 mm.

Como es evidente, el al menos un adyuvante digestivo administrado por la primera cápsula está encapsulado dentro de dicha primera cápsula. Además, el al menos un  
20 adyuvante digestivo administrado por la primera cápsula se refiere a al menos un adyuvante digestivo encapsulado directamente por la primera cápsula y no comprendido o encapsulado por el medio de administración adicional. Es decir, la primera cápsula encapsula directamente el medio de administración adicional y el al menos un adyuvante digestivo que debe administrarse por la primera cápsula.

25 También es evidente que la situación del al menos un adyuvante digestivo administrado por el medio de administración adicional depende del formato de dicho medio de administración adicional, esto es, si el medio de administración adicional tiene la forma de un comprimido, de un gránulo o de un minicomprimido, el al menos un adyuvante  
30 digestivo está comprendido en dicho comprimido, gránulo o minicomprimido; y si el medio de administración adicional es una cápsula, el al menos un adyuvante digestivo está encapsulado dentro de la cápsula.

La primera cápsula y el medio de administración adicional tienen la composición y  
35 estructura requeridas para proporcionar la administración de su contenido (cada uno de

ellos al menos un adyuvante digestivo) a un pH diferente.

El hecho de que la primera cápsula y el medio de administración adicional liberen su contenido a un pH diferente proporciona una liberación diferencial en el tracto gastrointestinal, es decir, la primera cápsula y el medio de administración adicional liberan su contenido en diferentes lugares del tracto gastrointestinal. Más preferentemente, la primera cápsula libera su contenido en el estómago y el medio de administración adicional libera su contenido en el intestino, más preferentemente, en el intestino delgado. Se contempla que la primera cápsula libera todo su contenido en el estómago y el medio de administración adicional libera la mayor parte de su contenido en el intestino delgado (el resto del contenido de la misma puede realizarse en otro sitio o punto del tracto gastrointestinal). También se contempla dentro de la presente invención que la primera cápsula libera todo su contenido en el estómago y el medio de administración adicional libera todo su contenido en el intestino (preferentemente, intestino delgado).

En una realización preferente, la primera cápsula libera su contenido a un pH entre 1 y 4,9, más preferentemente a un pH de 3.

También en una realización preferente, el medio de administración adicional libera su contenido a un pH de entre 5 y 7, más preferentemente a un pH de 6,2.

La liberación diferencial de pH anterior asegura la liberación diferencial en el estómago (primera cápsula) y el intestino (preferentemente, intestino delgado) (medio de administración adicional) del sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención.

Como resultará evidente a partir de la información incluida a continuación, preferentemente, la primera cápsula y la segunda cápsula (esto es, cuando el medio de administración adicional es una cápsula) están hechas del material requerido para proporcionar la administración al pH deseado.

En caso de que el medio de administración adicional sea al menos un comprimido, al menos un gránulo y/o al menos un minicomprimido, dicho al menos un comprimido, al menos un gránulo y/o al menos un minicomprimido tienen la estructura requerida y/o



composición para proporcionar la administración al pH deseado, esto es, proporcionan la gastrorresistencia requerida (resistencia a las condiciones de pH del estómago) y la administración (mediante degradación y liberación) en el intestino, más preferentemente intestino delgado. Más preferentemente, el al menos un comprimido, al menos un gránulo y/o al menos un minicomprimido comprenden un revestimiento apropiado para proporcionar la administración mencionada anteriormente. Incluso más preferentemente, el al menos un comprimido, al menos un gránulo y/o al menos un minicomprimido comprenden excipientes de revestimiento gastrorresistentes como goma laca, Nutrateric II, Eduragit®, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o combinaciones de los mismos; más preferentemente de Eduragit®.

La composición y características de Nutrateric II (Colorcon) son conocidas en el estado de la técnica. Brevemente, dicho revestimiento Nutrateric II comprende agua purificada, etilcelulosa, hidróxido de amonio, triglicéridos de cadena media, ácido oleico, carboximetilcelulosa de sodio, talco y povidona.

La composición y características de Eduragit® (Evonik) son conocidas en el estado de la técnica. Brevemente, dicho Eduragit® comprende una mezcla de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico (dispersión al 30%, 62,5% peso/peso, p/p), polisorbato 80 (solución acuosa al 33%) (3,1% p/p), micronizado de talco (31,3% p/p), plastificante (citrato de trietilo, 3,1% p/p) y diluyente.

La primera cápsula es, preferentemente, una cápsula de proteína o una cápsula de polímero vegetal.

Por lo tanto, en una realización preferente, la primera cápsula es una cápsula de proteína, es decir, una cápsula hecha de una o más proteínas. En una realización más preferente, la primera cápsula está hecha de gelatina, que puede ser cualquier gelatina disponible en el estado de la técnica, más preferentemente es de origen bovino, porcino, pescado o vegetal o combinaciones de los mismos, incluso más preferentemente gelatina bovina. Preferentemente, el contenido de humedad de la primera cápsula está entre el 1% y el 20%, más preferentemente entre el 13% y el 16%.

35

Además, en otra realización preferente, la primera cápsula es una cápsula de polímero vegetal, es decir, una cápsula hecha de uno o más polímeros vegetales. Más preferentemente, el polímero vegetal es celulosa o un derivado de la misma, más preferentemente una celulosa o un derivado de la misma con un bajo contenido de

5 humedad, preferentemente un contenido de humedad de entre el 1% y el 20%, incluso más preferentemente menos del 14%, incluso más preferentemente 9%. En una realización más preferente, el polímero vegetal es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), preferentemente HPMC, preferentemente con un contenido de humedad de entre 1% y 20%, incluso más preferentemente menos del 14%, incluso más preferentemente 9%.

10 En este caso, la cápsula no contiene un gelificante. Por lo tanto, en esta realización preferente, la primera cápsula consiste esencialmente en uno o más polímeros vegetales, más preferentemente, celulosa o un derivado de la misma, más preferentemente, celulosa o un derivado de la misma con un bajo contenido de

15 humedad, preferentemente un contenido de humedad de entre 1% y 20%, incluso más preferentemente menos del 14%, incluso más preferentemente 9%, incluso más preferentemente, el polímero vegetal es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), preferentemente, con un contenido de humedad de entre 1% y 20%, incluso más preferentemente menos del 14%, incluso más preferentemente del 9%.

20 Como se indicó anteriormente, el medio de administración adicional es preferentemente una cápsula (segunda cápsula dentro del sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención), que está hecha preferentemente de un polímero vegetal (más preferentemente, uno o más polímeros vegetales). Más preferentemente, el polímero vegetal es celulosa o un derivado de la misma, más preferentemente una celulosa o un

25 derivado de la misma con un bajo contenido de humedad, preferentemente un contenido de humedad de entre 1% y 20%, incluso más preferentemente menos del 14%, más preferentemente de menos del 6%, incluso más preferentemente del 5,6%. En una realización más preferente, el polímero vegetal es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), preferentemente HPMC con bajo contenido de agua, más preferentemente un contenido

30 de agua de menos del 6%, incluso más preferentemente del 5,6%. La HPMC proporciona una cápsula con gastrorresistencia (resistencia a las condiciones de pH del estómago) y administración (mediante degradación de la cápsula) en el intestino delgado. La segunda cápsula además comprende un agente gelificante, que ayuda a asegurar el comportamiento adecuado de la segunda cápsula, es decir, ser resistente a

35 las condiciones ácidas y, por lo tanto, resistir las condiciones del estómago y administrar

su contenido en el intestino (preferentemente, el intestino delgado). El agente gelificante es, preferentemente, goma gellan. Por lo tanto, la segunda cápsula está hecha de un polímero vegetal y un agente gelificante, ambos como se explicó anteriormente. En este caso, la segunda cápsula comprende preferentemente del 85 al 98% en peso de un polímero vegetal y del 2 al 10% en peso de agente gelificante, más preferentemente del 90 al 95% en peso de un polímero vegetal y del 3 al 6 % en peso de agente gelificante, incluso más preferentemente 93,08% en peso de un polímero vegetal y 5% en peso de agente gelificante, ambos como se explicó anteriormente. Además, se observa que el % en peso del polímero vegetal y el gelificante en la segunda cápsula se proporcionan con respecto al peso de la segunda cápsula sin considerar ni tener en cuenta el contenido de dicha segunda cápsula, es decir, con respecto al peso de la segunda cápsula *per se*.

Se contempla que el al menos un adyuvante digestivo pueda ser el mismo o diferente en la primera cápsula y en el medio de administración adicional. Cuando se administra una pluralidad de adyuvantes digestivos mediante la primera cápsula y/o el medio de administración adicional, entonces los adyuvantes digestivos en la primera cápsula y en el medio de administración adicional pueden ser totalmente iguales, parcialmente iguales o totalmente diferentes.

El al menos un adyuvante digestivo mencionado anteriormente puede ser cualquier adyuvante digestivo conocido en el estado de la técnica (actualmente o descubierto en el futuro). Se contempla que el al menos un adyuvante digestivo se seleccione entre: al menos una enzima, al menos un probiótico, al menos un prebiótico, al menos un simbiótico o combinaciones de los mismos. Dicha enzima, probiótico, prebiótico o simbiótico puede ser cualquiera de los conocidos en el estado de la técnica.

En cada caso, el adyuvante digestivo o la combinación de adyuvantes digestivos en la primera cápsula y en el medio de administración adicional se seleccionan para proporcionar las actividades o efectos requeridos o deseados (teniendo en cuenta la enfermedad que se va a prevenir, mejorar o tratar, o la afección o característica a ser modulada o resuelta).

La enzima es preferentemente al menos una enzima digestiva microbiana, al menos una enzima digestiva animal, al menos una enzima vegetal, al menos una enzima digestiva

fúngica o combinaciones de las mismas; más preferentemente, enzima bacteriana, enzima fúngica, enzima vegetal o combinaciones de las mismas; incluso más preferentemente, al menos una enzima digestiva microbiana de bacterias (preferentemente, de *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* o *Amyloquefaciens*  
 5 bacteriana; más preferentemente de *Bacillus subtilis*), al menos una enzima digestiva fúngica (preferentemente, de *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus melleus*, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*; más preferentemente de *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*) o combinaciones de las mismas.

10

La al menos una enzima seleccionada (como se describió anteriormente) es preferentemente del tipo requerido para la digestión de alimentos, más preferentemente, se selecciona entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa, galactosidasa, celulasa, lactasa, hemicelulasa, fitasa, xilanasa o combinaciones de las mismas, más  
 15 preferentemente, proteasa estable en ácido, alfa galactosidasa, amilasa, proteasa, lipasa, proteasa neutra, glucoamilasa, celulasa, lactasa, hemicelulasa, xilanasa o combinaciones de las mismas, incluso más preferentemente:

20

- Proteasa estable en ácido con número de registro CAS 9025-49-4;
- Alfa galactosidasa con número de registro CAS 9025-35-8;
- Amilasa con número de registro CAS 9000-90-2;
- Proteasa con número de registro CAS 9025-49-4;
- Lipasa con número de registro CAS 9001-62-1;
- Proteasa neutra con número de registro CAS 9001-92-7;
- Glucoamilasa con número de registro CAS 9032-08-0;
- Celulasa con número de registro CAS 9012-54-8;
- Lactasa con número de registro CAS 9031-11-2;
- Hemicelulasa con número de registro CAS 9025-56-3;
- Xilanasa con número de registro CAS 9025-57-4;
- O combinaciones de las mismas.

30

Además, se hace notar que las enzimas seleccionadas para la primera cápsula son preferentemente más activas en el estómago, es decir, son activas al pH (y otras condiciones) del estómago; y las enzimas seleccionadas para el medio de administración adicional son preferentemente más activas en el intestino, más  
 35 preferentemente, intestino delgado, es decir, son activas al pH (y otras condiciones) del

intestino (más preferentemente, intestino delgado).

El prebiótico es preferentemente GOS (galactooligosacárido), IMOS  
(isomaltooligosacárido), MOS (oligosacárido de manano), inulina y/o FOS  
5 (fructooligosacárido), más preferentemente FOS.

El probiótico es preferentemente al menos una bacteria de ácido láctico y/o  
bifidobacteriana, más preferentemente al menos una bacteria del ácido láctico, más  
preferentemente al menos una bacteria de *Lactobacillus*, incluso más preferentemente  
10 *Lactobacillus plantarum*.

El simbiótico es preferentemente la combinación del prebiótico y el probiótico como se  
explicó anteriormente.

15 También preferentemente, la primera cápsula encapsula preferentemente al menos un  
adyuvante digestivo seleccionado entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa,  
galactosidasa, celulasa, lactasa, hemicelulasa, fitasa, xilanasa o combinaciones de las  
mismas; más preferentemente seleccionado entre: lipasa, amilasa, proteasa 4,5,  
proteasa 3,0, proteasa 6,0, proteasa bacteriana neutra, amilasa, glucoamilasa, alfa  
20 galactosidasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente 1-100 mg de  
lipasa, 1-100 mg de amilasa, 1-100 mg de proteasa 4,5, 1-100 mg de proteasa 3,0, 1-  
100 mg de proteasa 6,0, 1-100 mg de proteasa bacteriana neutra, 1-100 mg de amilasa,  
1-100 mg de glucoamilasa, 1-100 mg de alfa galactosidasa o combinaciones de las  
mismas.

25 También preferentemente, el medio de administración adicional comprende al menos  
una lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa, galactosidasa, celulasa, lactasa,  
hemicelulasa, fitasa, xilanasa o combinaciones de las mismas, prebiótico, probiótico o  
combinaciones de los mismos; más preferentemente, seleccionado entre: lipasa,  
30 proteasa 4,5, proteasa 3,0, proteasa 6,0, proteasa bacteriana neutra, amilasa,  
glucoamilasa, alfa galactosidasa, prebiótico (preferentemente, FOS), probiótico o  
combinaciones de los mismos; más preferentemente 1-100 mg de lipasa, 1-100 mg de  
amilasa, 1-100 mg de proteasa 4,5, 1-100 mg de proteasa 3,0, 1-100 mg de proteasa  
6,0, 1-100 mg de proteasa bacteriana neutra, 1-100 mg de amilasa, 1-100 mg de  
35 glucoamilasa, 1-100 mg de alfa galactosidasa, 1-200 mg de prebiótico (preferentemente,

FOS), 0,1-100 mil millones de probióticos o combinaciones de los mismos.

En una realización preferente, el al menos un adyuvante digestivo encapsulado en la primera cápsula (es decir, el al menos un adyuvante digestivo administrado o liberado desde dicha primera cápsula) es al menos una enzima digestiva fúngica y/o bacteriana (preferentemente de *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus melleus*, *Bacillus licheniformis*, *Amyloquefaciens* bacteriana, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*); más preferentemente se selecciona entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente, se selecciona entre lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente es lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa y glucoamilasa;

más preferentemente, es lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* o *Rhizopus oryzae* (más preferentemente, de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*); proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Aspergillus melleus* (más preferentemente, de *Aspergillus oryzae*); proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; amilasa de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Amyloquefaciens* bacteriana (más preferentemente, *Aspergillus oryzae*); y glucoamilasa de *Aspergillus niger*;

incluso más preferentemente es 4000 FIP (Unidad Internacional de Lipasa Fúngica) de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 3120 HUT (Base de Tirosina de Unidad de Hemoglobina) de la proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 15 SAPU (Unidad de Proteasa Estable en Ácido) de proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; 2150 DU (Unidades Dextrinizantes de Alfa-Amilasa) de amilasa de *Aspergillus oryzae*; y 14 AGU (Unidad de Amiloglucosidasa) de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.

En esta realización preferente, preferentemente, en el medio de administración adicional el al menos un adyuvante digestivo se selecciona entre amilasa, glucoamilasa, lipasa, alfa-galactosidasa, proteasa, bacterias *Lactobacillus*, FOS o combinaciones de las mismas; más preferentemente se selecciona entre amilasa, glucoamilasa, lipasa, alfa-galactosidasa, proteasa 4,5, proteasa 6,0, proteasa bacteriana neutra, *Lactobacillus plantarum*, FOS o combinaciones de las mismas, en donde las enzimas son preferentemente de origen bacteriano o fúngico.

En una primera realización más preferente, el al menos un adyuvante digestivo

- encapsulado en la primera cápsula (es decir, el al menos un adyuvante digestivo administrado o liberado de dicha primera cápsula) es al menos una enzima digestiva fúngica y/o bacteriana (preferentemente de *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus melleus*, *Bacillus licheniformis*, *Amyloquefaciens* bacteriana, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*), más preferentemente se selecciona entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente, se selecciona entre lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente es lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa y glucoamilasa;
- 5 más preferentemente, es lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* o *Rhizopus oryzae*; proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Aspergillus melleus*; proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; amilasa de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Amyloquefaciens* bacteriana; y glucoamilasa de *Aspergillus niger*;
- 10 más preferentemente, es lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; amilasa de *Aspergillus oryzae*; y glucoamilasa de *Aspergillus niger*;
- 15 incluso más preferentemente es 4000 FIP (Unidad Internacional de Lipasa Fúngica) de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 3120 HUT (Base de Tirosina de Unidad de Hemoglobina) de la proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 15 SAPU (Unidad de Proteasa Estable en Ácido) de proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; 2150 DU (Unidades Dextrinizantes de Alfa-Amilasa) de amilasa de *Aspergillus oryzae*; y 14 AGU (Unidad de Amiloglucosidasa) de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.
- 20
- 25 En esta primera realización más preferente, en el medio de administración adicional el al menos un adyuvante digestivo se selecciona entre al menos una enzima digestiva fúngica (preferentemente de *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus melleus*, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*) y en al menos una enzima bacteriana (preferentemente de *Bacillus licheniformis*, *Amyloquefaciens* bacteriana o
- 30 *Bacillus subtilis*); preferentemente se selecciona entre amilasa, glucoamilasa, lipasa, alfa-galactosidasa, proteasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente se selecciona entre amilasa, glucoamilasa, lipasa, alfa-galactosidasa, proteasa 4,5, proteasa 6,0, proteasa bacteriana neutra o combinaciones de las mismas; más preferentemente, es amilasa, glucoamilasa, lipasa, alfa-galactosidasa, proteasa 4,5,
- 35 proteasa 6,0 y proteasa neutra;

más preferentemente es amilasa de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Amyloquefaciens* bacteriana; glucoamilasa de *Aspergillus niger*; lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* o *Rhizopus oryzae*; alfa-galactosidasa de *Aspergillus niger*, proteasa 4,5 y 6,0 de *Aspergillus oryzae*,  
 5 *Bacillus licheniformis* o *Aspergillus melleus*; y proteasa bacteriana neutra de *Bacillus subtilis*;

más preferentemente es amilasa de *Aspergillus oryzae*; glucoamilasa de *Aspergillus niger*; lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; alfa-galactosidasa de *Aspergillus niger*; proteasa 4,5 y 6,0 de *Aspergillus oryzae*; y  
 10 proteasa bacteriana neutra de *Bacillus subtilis*;

incluso más preferentemente, es 4500 DU de amilasa de *Aspergillus oryzae*; 12 AGU de glucoamilasa de *Aspergillus niger*; 9000 FIP de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 125 GalU (Unidad de Alfa-Galactosidasa) de alfa-galactosidasa de *Aspergillus niger*; 1000 HUT de proteasa 4,5 de *Aspergillus*  
 15 *oryzae*; 3000 HUT de proteasa 6,0 de *Aspergillus oryzae*; y 3000 HUT de proteasa bacteriana neutra de *Bacillus subtilis*.

En esta primera realización más preferente del primer aspecto de la presente invención, la cantidad total de cada uno de los adyuvantes digestivos proporcionados por el sistema  
 20 de administración en múltiples sitios es, preferentemente: 58,3 mg de lipasa, 51,5 mg de amilasa, 40,5 mg de glucoamilasa, 12,5 mg de alfa-galactosidasa, 7,5 mg de proteasa 3,0, 6,0 mg de proteasa 6,0, 6,0 mg de proteasa bacteriana neutra y 5,6 mg de proteasa 4,5.

25 El medio de administración adicional, como se indicó anteriormente, es preferentemente una cápsula (esto es, la segunda cápsula dentro del sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención).

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención en esta primera  
 30 realización más preferente, debido a la administración diferencial en diferentes puntos o sitios en el tracto gastrointestinal y la combinación de enzimas, es útil para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la insuficiencia pancreática exocrina (problemas de secreción pancreática) y/o para proporcionar digestiones más rápidas. Más preferentemente, la insuficiencia pancreática exocrina es fibrosis quística o  
 35 pancreatitis crónica. Más preferentemente, el sistema de administración en múltiples



sitios de la presente invención en esta primera realización más preferente es para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de síntomas digestivos asociados con problemas de secreción pancreática (más preferentemente, síntomas digestivos asociados a los mismos), fibrosis quística (más preferentemente, síntomas digestivos asociados a la misma) o pancreatitis crónica (más preferentemente, síntomas digestivos asociados a la misma).

En una segunda realización más preferente, el al menos un adyuvante digestivo encapsulado en la primera cápsula (es decir, el al menos un adyuvante digestivo administrado o liberado de dicha primera cápsula) es al menos una enzima digestiva fúngica y/o bacteriana (preferentemente de *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus melleus*, *Bacillus licheniformis*, *Amyloquefaciens* bacteriana, *Rhizopus oryzae*, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*); más preferentemente se selecciona entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente, se selecciona entre lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente es lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa y glucoamilasa;

más preferentemente, es lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* o *Rhizopus oryzae*; proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Aspergillus melleus*; proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; amilasa de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Amyloquefaciens* bacteriana; y glucoamilasa de *Aspergillus niger*;

más preferentemente, es lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; amilasa de *Aspergillus oryzae*; y glucoamilasa de *Aspergillus niger*;

incluso más preferentemente es 4000 FIP (Unidad Internacional de Lipasa Fúngica) de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 3120 HUT (Base de Tirosina de Unidad de Hemoglobina) de la proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 15 SAPU (Unidad de Proteasa Estable en Ácido) de proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; 2150 DU (Unidades Dextrinizantes de Alfa-Amilasa) de amilasa de *Aspergillus oryzae*; y 14 AGU (Unidad de Amiloglucosidasa) de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.

35

En esta segunda realización más preferente, en el medio de administración adicional el al menos un adyuvante digestivo es un simbiótico (esto es, al menos un probiótico y al menos un prebiótico; preferentemente un probiótico y un prebiótico); más preferentemente una bacteria de ácido láctico y un prebiótico (preferentemente, FOS);  
5 más preferentemente, una bacteria *Lactobacillus* y FOS; más preferentemente bacterias *Lactobacillus plantarum* y FOS; incluso más preferentemente 5 mil millones de UFC (unidades formadoras de colonias) de *Lactobacillus plantarum* y 140 mg de FOS.

En esta segunda realización más preferente del primer aspecto de la presente invención,  
10 la cantidad total de cada uno de los adyuvantes digestivos proporcionados por el sistema de administración en múltiples sitios es, preferentemente: 13,3 mg de lipasa, 21,5 mg de amilasa, 13,8 mg de glucoamilasa, 7,5 mg de proteasa 3,0, 3,9 mg de proteasa 4,5, 5 mil millones de UFC (unidades formadoras de colonias) de *Lactobacillus plantarum* y 140 mg de FOS.

15 El medio de administración adicional, como se indicó anteriormente, es preferentemente una cápsula (esto es, la segunda cápsula dentro del sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención).

20 El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención en esta segunda realización más preferente, debido a la administración diferencial en diferentes puntos o sitios en el tracto gastrointestinal y la combinación de adyuvantes digestivos, es útil para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de los problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos, preferentemente síntomas digestivos asociados a  
25 los mismos), enfermedad de Crohn, dispepsia, trastornos digestivos, síntomas de indigestión, síndrome del intestino irritable, colesterol alto o diarrea (preferentemente síntomas digestivos asociados a los mismos, más preferentemente diarrea asociada a los antibióticos) y/o para la restauración de la flora intestinal; incluso más preferentemente, para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de los problemas  
30 pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos, preferentemente síntomas digestivos asociados a los mismos), enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, colesterol alto, síndrome del intestino irritable o diarrea (por ejemplo, diarrea asociada a viajes o antibióticos, más preferentemente, diarrea asociada a los antibióticos) y/o para la restauración de la flora intestinal.

35

En una tercera realización más preferente, el al menos un adyuvante digestivo encapsulado en la primera cápsula (es decir, el al menos un adyuvante digestivo administrado o liberado de dicha primera cápsula) es al menos una enzima digestiva fúngica y/o bacteriana (preferentemente, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus melleus*, *Bacillus licheniformis*, *Amyloquefaciens* bacteriana, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*); más preferentemente se selecciona entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente, se selecciona entre lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa, glucoamilasa o combinaciones de las mismas; más preferentemente es lipasa, proteasa 4,5, proteasa 3,0, amilasa y glucoamilasa;

más preferentemente, es lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* o *Rhizopus oryzae*; proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Aspergillus melleus*; proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; amilasa de *Aspergillus oryzae*, *Bacillus licheniformis* o *Amyloquefaciens* bacteriana; y glucoamilasa de *Aspergillus niger*;

más preferentemente, es lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; amilasa de *Aspergillus oryzae*; y glucoamilasa de *Aspergillus niger*;

incluso más preferentemente es 4000 FIP (Unidad Internacional de Lipasa Fúngica) de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 3120 HUT (Base de Tirosina de Unidad de Hemoglobina) de la proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 15 SAPU (Unidad de Proteasa Estable en Ácido) de proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; 2150 DU (Unidades Dextrinizantes de Alfa-Amilasa) de amilasa de *Aspergillus oryzae*; y 14 AGU (Unidad de Amiloglucosidasa) de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.

En esta tercera realización más preferente, en el medio de administración adicional el al menos un adyuvante digestivo es al menos una enzima digestiva fúngica (preferentemente, de *Aspergillus niger*), preferentemente alfa-galactosidasa, más preferentemente, alfa-galactosidasa de *Aspergillus niger*, incluso más preferentemente 600 GalU de alfa-galactosidasa de *Aspergillus niger*.

35

El medio de administración adicional, como se indicó anteriormente, es preferentemente una cápsula (esto es, la segunda cápsula dentro del sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención).

5 El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención en esta tercera realización más preferente, debido a la administración diferencial en diferentes puntos o sitios en el tracto gastrointestinal y la combinación de adyuvantes digestivos, es útil para la prevención, el tratamiento y/o la mejora de problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos, preferentemente síntomas digestivos asociados a los mismos),  
10 dispepsia funcional, distensión abdominal, síntomas de indigestión o producción excesiva de gases (preferentemente, por ingestión de granos, verduras y/o frijoles, flatulencias o distensión abdominal) (preferentemente síntomas digestivos asociados a los mismos).

15 Para cualquiera de las realizaciones explicadas anteriormente, se contempla que el medio de administración adicional, que está encapsulado dentro de la primera cápsula, esté suspendido dentro de dicha primera cápsula, preferentemente, está suspendido en un medio de polvo sólido, en un medio semilíquido o en un medio de gránulos sólidos. Esto determina la forma en la que están los contenidos de la primera cápsula (excepto  
20 o aparte del medio de administración adicional) (incluyendo el al menos un adyuvante digestivo administrado por la primera cápsula y encapsulado en la misma).

Cuando el medio de administración adicional es al menos un comprimido (preferentemente, un comprimido), preferentemente, dicho medio de administración  
25 adicional está suspendido dentro de la primera cápsula en un medio de polvo sólido o en un medio semilíquido.

Cuando el medio de administración adicional es al menos un minicomprimido (preferentemente, un minicomprimido o una pluralidad de minicomprimidos),  
30 preferentemente, dicho medio de administración adicional está suspendido dentro de la primera cápsula en un medio de polvo sólido.

Cuando el medio de administración adicional es al menos un gránulo (preferentemente, un gránulo), preferentemente, dicho medio de administración adicional está suspendido  
35 dentro de la primera cápsula en un medio de polvo sólido o en un medio semilíquido.

Cuando el medio de administración adicional es al menos una cápsula (preferentemente, una cápsula), preferentemente, dicho medio de administración adicional está suspendido dentro de la primera cápsula en un medio de polvo sólido, en un medio semilíquido o en un medio de gránulos sólidos; más preferentemente en un medio semilíquido.

Cuando el medio de administración adicional es al menos una cápsula (preferentemente, una cápsula), el contenido de dicha al menos una cápsula está preferentemente en polvo sólido.

También se contempla que cuando el medio de administración adicional es un gránulo, un comprimido o un minicomprimido, dicho comprimido, gránulo o minicomprimido además comprende ingredientes o compuestos adicionales (además del al menos un adyuvante digestivo). Dichos ingredientes o compuestos adicionales pueden ser cualquiera de los conocidos en el estado de la técnica siempre que no alteren la actividad del al menos un adyuvante digestivo utilizado y de su liberación o administración. Preferentemente, dicho ingrediente o compuesto adicional se selecciona entre diluyente, aglutinante, lubricante, deslizante, desintegrante, agente humectante, agente tamponante, agente colorante, agente saborizante, adsorbentes o combinaciones de los mismos.

El diluyente puede ser cualquier diluyente conocido en el estado de la técnica, más preferentemente el diluyente es un azúcar, maltodextrina, almidón, celulosa microcristalina o combinaciones de los mismos.

El aglutinante puede ser cualquier aglutinante conocido en el estado de la técnica, más preferentemente, el aglutinante es goma arábica, gelatina, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa) o combinaciones de los mismos.

El lubricante puede ser cualquier lubricante conocido en el estado de la técnica, más preferentemente el lubricante es estearato de magnesio.

35

El desintegrante puede ser cualquier desintegrante conocido en el estado de la técnica, más preferentemente, el desintegrante es almidón de maíz, almidón de patata, croscarmelosa, crospovidona, almidón glicolato sódico o una combinación de los mismos.

5

Como es evidente a partir de los ejemplos incluidos a continuación, el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención permite la administración a diferentes sitios del tracto gastrointestinal (preferentemente, al estómago y al intestino delgado). Por lo tanto, puede administrar de forma eficaz un conjunto diferente de adyuvantes digestivos al estómago y al intestino delgado permitiendo solucionar los problemas o necesidades presentes en el estado de la técnica y mencionados anteriormente.

10

La provisión de conjuntos particulares de adyuvantes digestivos en el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención proporciona el tratamiento eficaz de varias indicaciones digestivas.

15

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención se puede preparar mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica y usando equipos (máquinas de llenado, por ejemplo) conocidos en el estado de la técnica con las consideraciones apropiadas.

20

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un nutracéutico que comprende el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención.

25

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención es como se explicó anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

En una realización preferente, el nutracéutico consiste en el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención.

30

En una realización preferente, el sistema de administración múltiple de la presente invención es como se explica en la primera realización preferente del primer aspecto de la presente invención y, en este caso, la dosis del nutracéutico de la presente invención es preferentemente de al menos 1 cápsula por día, más preferentemente de 1 a 6

35

cápsulas, más preferentemente de 1 a 2 cápsulas de 1 a 3 veces al día (preferentemente con cada una de las tres comidas del día), incluso más preferentemente 1 cápsula al día con la comida principal. También preferentemente, el nutracéutico se ingiere con agua.

5

En otra realización preferente, el sistema de administración múltiple de la presente invención es como se explica en la segunda realización preferente del primer aspecto de la presente invención y, en este caso, la dosis del nutracéutico de la presente invención es preferentemente de 1 cápsula por día (preferentemente, con la comida principal). También preferentemente, el nutracéutico se ingiere con agua.

10

En una realización preferente adicional, el sistema de administración múltiple de la presente invención es como se explica en la tercera realización preferente del primer aspecto de la presente invención y, en este caso, la dosis del nutracéutico de la presente invención es preferentemente de 1 o 2 cápsulas por día (preferentemente, con la comida principal). También preferentemente, el nutracéutico se ingiere con agua.

15

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención.

20

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención es como se explicó anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

En una realización preferente, la composición farmacéutica consiste en el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención.

25

En una realización preferente, el sistema de administración múltiple de la presente invención es como se explica en la primera realización preferente del primer aspecto de la presente invención y, en este caso, la dosis del nutracéutico de la presente invención es preferentemente de al menos 1 por día, más preferentemente de 1 a 6 cápsulas, más preferentemente de 1 a 2 cápsulas de 1 a 3 veces al día (preferentemente con cada una de las tres comidas del día), incluso más preferentemente 1 cápsula al día con la comida principal. Además, preferentemente, el nutracéutico se ingiere con agua.

35

En otra realización preferente, el sistema de administración múltiple de la presente invención es como se explica en la segunda realización preferente del primer aspecto de la presente invención y, en este caso, la dosis del nutracéutico de la presente invención es preferentemente de 1 cápsula por día (preferentemente, con la comida principal). También preferentemente, el nutracéutico se ingiere con agua.

En una realización preferente adicional, el sistema de administración múltiple de la presente invención es como se explica en la tercera realización preferente del primer aspecto de la presente invención y, en este caso, la dosis del nutracéutico de la presente invención es preferentemente de 1 o 2 cápsulas por día (preferentemente, con la comida principal). También preferentemente, el nutracéutico se ingiere con agua.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un sistema de administración en múltiples sitios o una composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, para su uso como un medicamento.

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención es como se explicó anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención es como se explicó anteriormente en el tercer aspecto de la presente invención.

La dosificación es como se explicó anteriormente en el tercer aspecto de la presente invención.

El uso como un medicamento descrito en este cuarto aspecto de la presente invención es para un sujeto que lo necesita. Preferentemente, dicho sujeto que lo necesita es un mamífero, más preferentemente, un ser humano.

Preferentemente, en este cuarto aspecto de la presente invención, el sistema de administración en múltiples sitios o la composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, es para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de una enfermedad digestiva, más preferentemente, de para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de problemas de secreción pancreática (preferentemente, fibrosis quística o pancreatitis crónica, más preferentemente, síntomas digestivos



asociados a las mismas), trastornos pancreáticos exocrinos (preferentemente, síntomas digestivos asociados a los mismos), enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, distensión abdominal, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, síndrome del intestino irritable, colesterol alto, diarrea (más preferentemente, diarrea asociada a los  
5 antibióticos) o producción excesiva de gases; incluso más preferentemente, problemas de secreción pancreática, trastornos pancreáticos exocrinos, fibrosis quística, pancreatitis crónica, enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, colesterol alto, síndrome del intestino irritable, diarrea (por ejemplo, diarrea asociada a viajes o antibióticos, más preferentemente, diarrea  
10 asociada a los antibióticos), distensión abdominal o producción excesiva de gases (preferentemente, por ingestión de cereales, verduras y/o frijoles, flatulencias o hinchazón).

Incluso más preferentemente, en este cuarto aspecto de la presente invención, el  
15 sistema de administración en múltiples sitios o la composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, es para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de síntomas digestivos asociados con una enfermedad digestiva, más preferentemente, para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de los  
20 síntomas digestivos asociados con problemas de secreción pancreática (preferentemente, fibrosis quística o pancreatitis crónica), exocrina, trastornos pancreáticos, enfermedad de Crohn, Dispepsia funcional, distensión abdominal, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, síndrome del intestino irritable, colesterol alto, diarrea (más preferentemente, diarrea asociada a los antibióticos) o producción  
25 excesiva de gases (por ejemplo, flatulencias, hinchazón); incluso más preferentemente síntomas digestivos asociados con problemas de secreción pancreática, trastornos pancreáticos exocrinos, fibrosis quística, pancreatitis crónica, enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, colesterol alto, síndrome del intestino irritable, diarrea (por ejemplo, diarrea asociada a viajes o  
30 antibióticos, más preferentemente, diarrea asociada a los antibióticos), distensión abdominal o producción excesiva de gases (preferentemente, por ingestión de granos, verduras y/o frijoles, flatulencias o hinchazón).

En una primera realización más preferente, el sistema de administración en múltiples sitios es como se describe en la primera realización más preferente explicada anteriormente en el primer aspecto de la presente invención. En este caso, el sistema de administración en múltiples sitios o la composición farmacéutica es para su uso en la

5 prevención, el tratamiento y/o la mejora de problemas de secreción pancreática (preferentemente, fibrosis quística o pancreatitis crónica, más preferentemente, síntomas digestivos asociados a las mismas), incluso más preferentemente, la prevención, el tratamiento y/o la mejora de síntomas digestivos asociados con

10 problemas de secreción pancreática, fibrosis quística (más preferentemente, síntomas digestivos asociados a la misma) o pancreatitis crónica (más preferentemente, síntomas digestivos asociados a la misma).

En una segunda realización más preferente, el sistema de administración en múltiples sitios es como se describe en la segunda realización más preferente explicada

15 anteriormente en el primer aspecto de la presente invención. En este caso, el sistema de administración en múltiples sitios o la composición farmacéutica es para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos, preferentemente síntomas digestivos asociados a los mismos), enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, síntomas de indigestión, trastornos

20 digestivos, síndrome del intestino irritable, colesterol alto o diarrea (por ejemplo, diarrea asociada a viajes o antibióticos, más preferentemente, diarrea asociada a los antibióticos); más preferentemente la prevención, el tratamiento y/o la mejora de los síntomas digestivos asociados con problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos), enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, síntomas de indigestión,

25 trastornos digestivos, colesterol alto, síndrome del intestino irritable o diarrea (por ejemplo, diarrea asociada a viajes o antibióticos, más preferentemente, diarrea asociada a los antibióticos); incluso más preferentemente problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos, preferentemente síntomas digestivos asociados), enfermedad de Crohn, dispepsia funcional, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, colesterol

30 alto, síndrome del intestino irritable o diarrea (por ejemplo, diarrea asociada a viajes o antibióticos, más preferentemente, diarrea asociada a los antibióticos).

En una tercera realización más preferente, el sistema de administración en múltiples sitios es como se describe en la tercera realización más preferente explicada

35 anteriormente en el primer aspecto de la presente invención. En este caso, el sistema

de administración en múltiples sitios o la composición farmacéutica es para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos, preferentemente síntomas digestivos asociados a los mismos), dispepsia funcional, distensión abdominal, síntomas de indigestión o producción  
5 excesiva de gases (preferentemente, por ingestión de granos, vegetales y/o frijoles, flatulencias o hinchazón); más preferentemente la prevención, el tratamiento y/o la mejora de los síntomas digestivos asociados con problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos), dispepsia funcional, distensión abdominal, síntomas de indigestión o producción excesiva de gases (preferentemente, por ingestión de granos,  
10 verduras y/o frijoles, flatulencias o hinchazón); incluso más preferentemente, problemas pancreáticos (trastornos pancreáticos exocrinos, preferentemente síntomas digestivos asociados a los mismos), dispepsia funcional, dispepsia abdominal, síntomas de indigestión o producción excesiva de gases (preferentemente, por ingestión de granos, verduras y/o frijoles, flatulencias o distensión abdominal).

15

En un quinto aspecto, como se indicó anteriormente, la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración en múltiples sitios o una composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad digestiva.

20

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención es como se explicó anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

25

La composición farmacéutica de la presente invención es como se explicó anteriormente en el tercer aspecto de la presente invención.

30

La dosificación es como se explicó anteriormente en el tercer aspecto de la presente invención.

La enfermedad digestiva es como se explicó anteriormente en el cuarto aspecto de la presente invención.

35

Todas las realizaciones explicadas en el cuarto aspecto son directamente aplicables a este quinto aspecto de la presente invención.

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad digestiva en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un sistema de administración en múltiples sitios o una composición farmacéutica, ambos de conformidad con la presente invención, al sujeto.

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención es como se explicó anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención es como se explicó anteriormente en el tercer aspecto de la presente invención.

La dosificación es como se explicó anteriormente en el tercer aspecto de la presente invención.

La enfermedad digestiva y el sujeto son como se explicó anteriormente en el cuarto aspecto de la presente invención.

Todas las realizaciones explicadas en el cuarto aspecto son directamente aplicables a este sexto aspecto de la presente invención.

En un séptimo aspecto, la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración en múltiples sitios o un nutracéutico, ambos de conformidad con la presente invención, para mejorar la digestión en un sujeto.

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención es como se explicó anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

El nutracéutico de la presente invención es como se explicó anteriormente en el segundo aspecto de la presente invención.

La dosificación es como se explicó anteriormente en el segundo aspecto de la presente invención.

35

La mejora en la digestión puede ser cualquiera conocida en el estado de la técnica. La mejora en la digestión es una mejora no terapéutica de la digestión. Preferentemente, la mejora en la digestión es una mejora en la absorción de proteínas, una mejora en la absorción de grasas, una reducción en la producción de gases o flatulencias o combinaciones de los mismos.

En una realización preferente, la mejora en la digestión es la prevención de la producción de gases, preferentemente la prevención de la producción de gases con la ingestión de granos, verduras y/o frijoles, la prevención de flatulencias y/o la prevención de la hinchazón.

En la realización más preferente, el sistema de administración en múltiples sitios es como se describe en la tercera realización más preferente explicada anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

En otra realización preferente, la mejora en la digestión proporciona una mayor velocidad de digestión, es decir, una digestión más rápida.

En esta realización preferente, el sistema de administración en múltiples sitios es como se describe en la primera realización más preferente explicada anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

El sujeto es preferentemente un sujeto que necesita una mejora en la digestión, más preferentemente un mamífero, incluso más preferentemente, un ser humano.

En un aspecto final, la presente invención se refiere al uso de un sistema de administración en múltiples sitios o un nutracéutico, ambos de conformidad con la presente invención, para restaurar la flora intestinal en un sujeto.

El sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención es como se explicó anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

El nutracéutico de la presente invención es como se explicó anteriormente en el segundo aspecto de la presente invención.

En la realización más preferente, el sistema de administración en múltiples sitios es como se describe en la segunda realización más preferente explicada anteriormente en el primer aspecto de la presente invención.

- 5 El sujeto es preferentemente un sujeto que necesita una restauración de su flora intestinal, más preferentemente un mamífero, incluso más preferentemente, un ser humano.

10 Para permitir una mejor comprensión, la presente invención se describe con mayor detalle a continuación con referencia a las Figuras adjuntas, que se presentan a modo de ejemplo, y con referencia a ejemplos ilustrativos y no limitativos.

15 La Figura 1 muestra el grado de lipólisis (% de grasa digerida, con respecto al contenido de lípidos inicial) después de la digestión *in vitro* simulada en el Ejemplo 2 incluido a continuación utilizando un alimento modelo con dos grupos de tratamiento: Kreon® 10.000 (barras negras) o un sistema de cápsulas de la presente invención (de acuerdo con el Ejemplo 1) (barras blancas). (Las letras en la parte superior de las barras representan los grupos homogéneos obtenidos por análisis estadístico de varianza ( $p > 0,05$ ); las mismas letras significan que no hay diferencias y las letras diferentes significan una diferencia estadísticamente significativa). El eje x muestra los diferentes tiempos analizados y cada grupo de dos barras adjuntas (una negra y otra blanca) corresponde, de izquierda a derecha, a: 0 minutos de la etapa gástrica, 60 minutos de la etapa gástrica, 120 minutos de la etapa gástrica, 0 minutos de la etapa duodenal, 60 minutos de la etapa duodenal y 120 minutos de la etapa duodenal. Por su parte, el eje y se refiere al porcentaje de lipólisis (es decir, el porcentaje de grasa digerida con respecto al contenido inicial de grasa).

20 En la Figura 2 se muestran los azúcares hidrolizados (% azúcares reductores, este es el porcentaje de monosacáridos y disacáridos obtenidos tras la digestión de azúcares complejos, con respecto al contenido inicial de azúcares complejos) tras la digestión *in vitro* simulada en el Ejemplo 2 incluido a continuación utilizando un alimento modelo con dos grupos de tratamiento: Kreon® 10.000 (barras negras) o un sistema de cápsulas de la presente invención (de acuerdo con el Ejemplo 1) (barras blancas). (Las letras representan los grupos homogéneos obtenidos por análisis estadístico de varianza ( $p > 0,05$ ); las letras iguales significan que no hay diferencias y las letras diferentes significan

35

una diferencia estadísticamente significativa). El eje x muestra los diferentes tiempos analizados y cada grupo de dos barras adjuntas (una negra y otra blanca) corresponde, de izquierda a derecha, a: 0 minutos de la etapa gástrica, 60 minutos de la etapa gástrica, 120 minutos de la etapa gástrica, 0 minutos de la etapa duodenal, 60 minutos de la etapa duodenal y 120 minutos de la etapa duodenal. Por su parte, el eje y se refiere al porcentaje de glicólisis (es decir, el porcentaje de azúcares digeridos (monosacáridos y disacáridos, que son azúcares reductores) con respecto al contenido inicial de azúcares (que son azúcares complejos)).

La Figura 3 muestra el porcentaje de proteínas solubles en ácido tricloroacético (TCA) (las proteínas hidrolizadas son solubles en TCA, mientras que las proteínas no hidrolizadas precipitan en dicho TCA) después de la digestión *in vitro* simulada en el Ejemplo 2 usando un alimento modelo para los dos grupos de tratamiento: Kreon® 10.000 (barras negras) o un sistema de cápsulas de la presente invención (de acuerdo con el Ejemplo 1) (barras blancas). (Las letras asignadas representan los grupos homogéneos obtenidos por análisis estadístico de varianza ( $p > 0,05$ ); las letras iguales significan que no hay diferencias y las letras diferentes significan una diferencia estadísticamente significativa). El eje x muestra los diferentes tiempos analizados y cada grupo de dos barras adjuntas (una negra y una blanca) corresponde, de izquierda a derecha, a: 0 minutos de la etapa gástrica (estómago), 60 minutos de la etapa gástrica (estómago), 120 minutos de la etapa gástrica (estómago), 0 minutos de la etapa duodenal (intestino delgado), 60 minutos de la etapa duodenal (intestino delgado) y 120 minutos de la etapa duodenal (intestino delgado). Por su parte, el eje y se refiere al porcentaje de proteína soluble en TCA (con respecto a la proteína total).

25

## EJEMPLOS

### **Ejemplo 1. Fabricación de un sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención**

30

Los sistemas de administración en múltiples sitios de la presente invención fueron preparados por medios conocidos en el estado de la técnica y utilizando equipos conocidos en el estado de la técnica con los ajustes apropiados (máquina de llenado). Brevemente:

35

- La segunda cápsula o cápsula interna se prepara con el contenido o la dosis adecuados (como se indica a continuación). La segunda cápsula o cápsula interna fue una cápsula de HPMC de HPMC con un contenido de agua del 5,6% y con un agente gelificante (goma gellan). La segunda cápsula o cápsula interna era de tamaño 2 (cuerpo de una longitud de 15,27 mm y tapa de una longitud de 8,94 mm). La tapa de la segunda cápsula o cápsula interna pesaba 24 mg de los cuales: 0,4604 mg eran dióxido de titanio, 1,2 mg eran goma gellan y 22,3396 mg eran HPMC; y el cuerpo de la segunda cápsula o cápsula interna pesaba 36 mg de los cuales: 0,6906 mg eran dióxido de titanio, 1,8 mg de goma gellan, 33,5094 mg de HPMC. Esta cápsula mantiene su estabilidad mecánica en temperaturas cambiantes y baja humedad relativa. Esta cápsula es de liberación muy lenta y resistente a los fluidos gástricos.
- Posteriormente, se dosificó el cuerpo de la primera cápsula o cápsula externa con el contenido apropiado en forma semilíquida (véase a continuación la dosis) y luego se colocó la segunda cápsula o cápsula interna en su interior. En este caso, la primera cápsula o cápsula externa fue una cápsula de gelatina con gelatina bovina y un contenido de humedad de entre 13% y 16%. La primera cápsula o cápsula externa tenía un tamaño 00 (cuerpo de 22,22 mm de longitud y tapa de longitud de 12,95 mm). La tapa de la primera cápsula o cápsula externa pesaba 50,4 mg de los cuales: 0,756 mg eran óxido de hierro rojo, 0,166 mg eran dióxido de titanio, 7,308 mg eran agua y 42,169 mg de gelatina bovina; y el cuerpo de la primera cápsula o cápsula externa pesaba 75,6 mg de los cuales: 1,134 mg eran óxido de hierro rojo, 0,249 mg eran dióxido de titanio, 10,962 mg de agua, 63,254 mg de gelatina bovina.
- Por último, se colocó la tapa de la primera cápsula o cápsula externa y se selló con el cuerpo. El procedimiento de sellado implica unir la interfaz de la tapa con el cuerpo con una película fina de gelatina. El sellado se realizó mediante encintado con bandas. El encintado implicó varias tareas, primero se preparó el baño de gelatina y se comprobó su viscosidad de forma continua. Luego, se realizó el sellado con una banda de gelatina. El procedimiento completo tomó menos de 1 minuto y convirtió la cápsula dura de dos piezas en una unidad de dosificación sin fugas. Una vez sellada, la cápsula cumple con las pautas de evidencia de manipulación, ya que no se puede abrir sin alterarla visiblemente. El procedimiento de sellado debe realizarse dentro del plazo indicado y con especial cuidado ya que la banda de gelatina puede causar defectos físicos en la cápsula como burbujas en la banda de gelatina o las cápsulas pueden tomar forma de "plátano" y esto se debe a un ciclo



de secado largo.

La condición de la sala de llenado de la máquina de llenado de cápsulas es de 20 °C a 25 °C

5

Siguiendo el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes sistemas de administración en múltiples sitios:

Primer sistema de administración en múltiples sitios:

10

- Primera cápsula o cápsula externa: es 4000 FIP (Unidad Internacional de Lipasa Fúngica) de lipasa de los hongos *Rhizopus oryzae*, *Candida rugosa* o *Candida cylindracea*; 3120 HUT (Base de Tirosina de Unidad de Hemoglobina) de la proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 15 SAPU (Unidad de Proteasa Estable en Ácido) de proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; 2150 DU (Unidades Dextrinizantes de Alfa-Amilasa) de amilasa de *Aspergillus oryzae*; y 14 AGU (Unidad de Amiloglucosidasa) de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.
- Segunda cápsula o cápsula interna: 4500 UD de amilasa de *Aspergillus oryzae*; 12 AGU de glucoamilasa de *Aspergillus niger*; 9000 FIP de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 125 GalU (Unidad de Alfa-Galactosidasa) de alfa-galactosidasa de *Aspergillus niger*; 1000 HUT de proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 3000 HUT de proteasa 6,0 de *Aspergillus oryzae*; y 3000 HUT de proteasa bacteriana neutra de *Bacillus subtilis*.

15

20

25

Segundo sistema de administración en múltiples sitios:

- Primera cápsula o cápsula externa: 4000 FIP (Unidad Internacional de Lipasa Fúngica) de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 3120 HUT (Base de Tirosina de Unidad de Hemoglobina) de la proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 15 SAPU (Unidad de Proteasa Estable en Ácido) de la proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; 2150 DU (Unidades Dextrinizantes de Alfa-Amilasa) de amilasa de *Aspergillus oryzae*; y 14 AGU (Unidad de Amiloglucosidasa) de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.

30

35

- Segunda cápsula o cápsula interna: 5 mil millones de UFC (unidades formadoras

de colonias) de *Lactobacillus plantarum* y 140 mg de FOS.

Tercer sistema de administración en múltiples sitios:

- 5 - Primera cápsula o cápsula externa: 4000 FIP (Unidad Internacional de Lipasa Fúngica) de lipasa de los hongos *Candida rugosa*, *Candida Cylindracea* o *Rhizopus oryzae*; 3120 HUT (Base de Tirosina de Unidad de Hemoglobina) de la proteasa 4,5 de *Aspergillus oryzae*; 15 SAPU (Unidad de Proteasa Estable en Ácido) de proteasa 3,0 de *Aspergillus niger*; 2150 DU (Unidades Dextrinizantes de Alfa-Amilasa) de amilasa de *Aspergillus oryzae*; y 14 AGU (Unidad de Amiloglucosidasa) de glucoamilasa de *Aspergillus niger*.
- 10
- Segunda cápsula o cápsula interna: 600 GalU de alfa-galactosidasa de *Aspergillus niger*.
- 15

**Ejemplo 2. Análisis del patrón de administración proporcionado por un sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención**

Este ejemplo fue realizado para determinar la eficiencia hidrolítica del primer sistema de administración en múltiples sitios obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1 (hidrólisis de lípidos, carbohidratos y proteínas), comparando la actividad enzimática del suplemento con la de un fármaco de referencia (Kreon® 10.000, que es pancreatina porcina), utilizando un modelo de alimento. Los detalles de dicho alimento modelo se proporcionan en la Tabla 1, a continuación:

20

25

**Tabla 1.** Detalles del modelo de alimento utilizado en el Ejemplo 2

Composición	(%) en masa, esto es masa/masa, por ejemplo g/100g
Grasa	7,2
Carbohidratos	16,3
Azúcares	12,0
Proteínas	4,9
Fibra	1,7
Agua	57,9

Para la comparación hidrolítica de ambas cápsulas, se utilizó un alimento modelo

generalmente recomendado para ensayos clínicos. La digestión del alimento modelo se simuló mediante un protocolo de digestión *in vitro* estático en condiciones estandarizadas, de acuerdo con el protocolo publicado por Minekus et al., A standardised static *in vitro* digestion method suitable for food – an international consensus (Un procedimiento de digestión *in vitro* estático estandarizado adecuado para alimentos: un consenso internacional), Food Funct., 2014, 5, 1113. Para lograr el objetivo de este ejemplo, la pancreatina se reemplazó con el suplemento enzimático analizado, esto es: un sistema de cápsulas de acuerdo con el Ejemplo 1 (o Kreon® 10.000). Se comparó la capacidad hidrolítica a lo largo de las etapas gástrica y duodenal de carbohidratos, lípidos y proteínas con la de un suplemento enzimático de origen porcino habitualmente utilizado en la práctica clínica (Kreon® 10.000).

Para ello, se digirió una porción estándar del alimento modelo (55,6 g) con una dosis de una cápsula de Kreon® (2500 Unidades de Lipasa (LU)/g de grasa) o un sistema de cápsulas de acuerdo con el Ejemplo 1 (3250 LU/g de grasa).

Se analizaron las siguientes actividades:

### **Lipólisis**

La lipólisis se midió mediante un ensayo colorimétrico para medir la presencia de ácidos grasos libres como se explica en Lamothe, S. et al (Influence of cheese matrix on lipid digestion in a simulated gastro-intestinal environment [Influencia de la matriz del queso en la digestión de lípidos en un entorno gastrointestinal simulado]; Food Funct., 2012, 3, 724–731). Brevemente:

Se tomó una muestra de la digestión y se diluyó 100 veces con una solución de Triton X-100 al 5,6% y etanol al 6% en agua. Esta solución se utilizó para solubilizar los ácidos grasos libres y detener la actividad de la lipasa. Los ácidos grasos liberados durante la digestión se midieron en las muestras diluidas utilizando un kit de ensayo colorimétrico de ácidos grasos libres (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE. UU.) en el que los ácidos grasos libres reaccionaron con el sustrato para formar un compuesto colorido y luego se midió la absorbancia mediante espectrofotómetro. Se utilizó el estándar de ácido oleico para la determinación cuantitativa de ácidos grasos libres (FFA). Los FFA se expresaron como porcentaje del total de ácidos grasos que teóricamente podrían

liberarse después de una digestión completa.

Los resultados de esta actividad aparecen resumidos en la Figura 1. Dicha Figura 1 muestra el porcentaje de lipólisis logrado a lo largo del proceso de digestión simulada  
5 para cada una de las cápsulas analizadas.

La cápsula de pancreatina porcina (Kreon® 10.000), como se conoce en el estado de la técnica, está diseñada para su liberación en la etapa duodenal lo cual se confirma con los resultados obtenidos (Figura 1). En el caso del sistema de cápsulas de la presente  
10 invención (sistema de cápsulas de acuerdo con el Ejemplo 1), ya se observaba una pequeña actividad lipolítica al final de la etapa gástrica (estómago), resultado de su primera liberación de enzimas. Durante la etapa duodenal (intestino delgado), se puede observar la liberación enzimática de los dos suplementos, siendo significativamente más rápida en el caso del sistema de cápsulas de acuerdo con el Ejemplo 1 (sistema de  
15 administración en múltiples sitios de la presente invención), aunque al final de la digestión duodenal no existen diferencias significativas en el porcentaje de lipólisis alcanzado entre los dos grupos ensayados.

#### **Glicólisis (medición de azúcares reductores mediante el procedimiento del ácido dinitrosalicílico (DNS))**

  
20

La glicólisis se midió como se explica en Mishra S. et al. (Effect of Processing on Slowly Digestible Starch and Resistant Starch in Potato [Efecto del procesamiento sobre el almidón de digestión lenta y el almidón resistente en la patata]; Starch/Stärke 60 (2008)  
25 500-507) y Englyst HN, Hudson GJ (Colorimetric method for routine analysis of dietary fibre as non-starch polysaccharides. A comparison with gas-liquid chromatography [Procedimiento colorimétrico para un análisis de rutina de la fibra dietética como polisacáridos sin almidón. Una comparación con la cromatografía de gases-líquidos]. Food Chem. 1987, 24, 63-76). Brevemente:

30

Principio:

Los azúcares reductores tienen la propiedad de reducir muchos de los reactivos. Uno de estos reactivos es el ácido 3,5-dinitrosalicílico (DNS). El DNS en solución alcalina se reduce a ácido 3-amino, 5-nitro salicílico.

35

Reactivos necesarios:

1. Tartrato de sodio y potasio: se disolvieron 45 g de tartrato de sodio y potasio en 75 ml de H<sub>2</sub>O.
2. Solución de DNS: se disolvieron 1,5 g de reactivo de DNS en 30 ml de una solución de NaOH 2 M (NaOH 2 M: 80 g de NaOH disueltos en 1 litro de agua).
3. Reactivo de DNS: preparado fresco mezclando los reactivos (1) y (2) completar el volumen a 150 ml con agua.
4. Azúcar de sodio estándar:
  - (i) Stock de azúcar sódico estándar: 250 mg de glucosa en agua y completar el volumen a 100 ml.
  - (ii) Sodio estándar de trabajo: tomar 10 ml de esta solución madre y completar el volumen a 100 ml.

Procedimiento:

Se utilizaron tubos de ensayo secos. Se pipeteó una solución de azúcar estándar en el intervalo de 0 a 3 ml en diferentes tubos de ensayo y el volumen de todos los tubos de ensayo se completó hasta 3 ml con agua destilada, lo que dio lugar a concentraciones que variaron de 0 a 750 mg. También se prepararon tubos con 3 ml de las muestras a analizar. Se añadió 1 ml de reactivo de DNS a todos los tubos de ensayo y dichos tubos de ensayo se mezclaron taponados con algodón o mármol y se mantuvieron en un baño de agua hirviendo durante 5 minutos. Luego, los tubos se enfriaron a temperatura ambiente. Posteriormente se leyeron las excitaciones a 540 nm contra el modelo.

Se prepararon y utilizaron curvas estándar para estimar los azúcares reductores y la glicólisis.

Los resultados obtenidos para esta actividad aparecen resumidos en la Figura 2. Dicha Figura 2 ilustra los resultados del porcentaje de azúcares digeridos alcanzado a lo largo del proceso de digestión simulada para cada una de las cápsulas estudiadas.

Durante la etapa gástrica (estómago), ya se observaba un pequeño porcentaje de azúcares (y, por lo tanto, de glicólisis) en presencia de Kreon® 10.000 (Figura 2). Es importante señalar que durante la etapa gástrica (estómago) se hidroliza una proporción de azúcares por hidrólisis ácida y no enzimática. El sistema de cápsulas de la presente invención (sistema de administración en múltiples sitios de acuerdo con el Ejemplo 1),

por otro lado, ya actuando durante esta primera etapa gástrica, condujo a un aumento significativo de azúcares hidrolizados alcanzando un máximo al final de la digestión gástrica. Este máximo permanece constante durante la etapa duodenal (intestino delgado), mientras que la actividad glucolítica de Kreon® 10.000 conduce a una  
5 pequeña liberación de azúcares. Sin embargo, estos valores son significativamente más bajos que los obtenidos por el sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención ( $p > 0,05$ ).

### **Proteólisis**

10

En este caso se analizaron las proteínas solubles de TCA (tricloroacético). Las muestras se analizaron como se explica en Bax, M-L et al. (Cooking Temperature Is a Key Determinant of *in Vitro* Meat Protein Digestion Rate: Investigation of Underlying Mechanisms [La temperatura de cocción es un determinante clave de la tasa de  
15 digestión de proteínas cárnicas *in vitro*: investigación de los mecanismos subyacentes], J. Agric. Food Chem. 2012, 60, 2569-2576). Brevemente:

Las muestras se suspendieron en tampón de glicina 33 mM, pH 1,8, y la concentración final se ajustó a 0,75 mg/ml. Las proteínas fueron hidrolizadas por pepsina gástrica  
20 (mucosa gástrica porcina, EC 3.4.23.1, ref. P7012, Sigma) a una concentración de 10 U/mg de proteína durante 90 min a 37 °C. La digestión se terminó mediante la adición de ácido tricloroacético al 15% (concentración final). A continuación, las muestras se colocaron en hielo durante 1 hora. Después de centrifugación a 4000 g durante 15 min a 4 °C, se midió el contenido de péptido hidrolizado en el sobrenadante a 280 nm.

25

Los resultados obtenidos aparecen resumidos en la Figura 3. En dicha Figura 3 se muestran los resultados del porcentaje de proteína hidrolizada (% proteína soluble en TCA con respecto a la proteína total de la muestra) alcanzado a lo largo del proceso de digestión simulada para cada uno de los suplementos estudiados.

30

La proteólisis observada en presencia de Kreon® 10.000 durante la etapa gástrica es el resultado de la actividad de la pepsina presente en los fluidos gástricos simulados. Como se puede observar, la primera liberación enzimática del sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención a lo largo de la etapa gástrica, conduce a  
35 diferencias significativas en la proteína hidrolizada después de 120 minutos de digestión

gástrica ( $p > 0,05$ ) (estómago). Durante la etapa duodenal (intestino delgado), los valores de proteína soluble alcanzados en la etapa gástrica permanecen constantes después de la segunda liberación del sistema de administración en múltiples sitios de la presente invención, mientras que la liberación de Kreon® 10.000 a lo largo de la  
5 digestión duodenal provoca un aumento significativo. en la cantidad de proteína soluble en TCA ( $p > 0,05$ ).

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema de administración en dos o más sitios que consiste en:
- una primera cápsula, y
  - 5 - un medio de administración adicional que consiste en una segunda cápsula,
- caracterizado por que la primera cápsula encapsula el medio de administración adicional;
- por que la primera cápsula y el medio de administración adicional administran
- 10 cada uno de ellos al menos un adyuvante digestivo; y
- porque la primera cápsula libera su contenido a un pH entre 1 y 4,9 y el medio de administración adicional libera su contenido a un pH entre 5 y 7.
2. El sistema de administración de acuerdo con la reivindicación 1,
- 15 caracterizado por que la primera cápsula libera su contenido en el estómago y la segunda cápsula libera su contenido en el intestino delgado.
3. El sistema de administración de acuerdo con las reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado por que la segunda cápsula tiene un tamaño de cuerpo entre 9.0 y 15.5 mm y un tamaño de tapa entre 6 y 9 mm.
- 20 4. El sistema de administración de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que la segunda cápsula tiene un cuerpo de una longitud de 15.27 mm y una tapa de una longitud de 8.94 mm.
5. El sistema de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la segunda cápsula está suspendida dentro
- 25 de la primera cápsula en un medio en polvo sólido, en un medio semilíquido o en un medio de gránulos sólidos.
6. El sistema de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la primera cápsula es una cápsula de gelatina o de uno o más polímeros vegetales.
- 30 7. El sistema de administración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el contenido de humedad de la primera cápsula es entre el 1 y el 20 %.
8. El sistema de administración de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado por que el uno o más polímeros vegetales es hidroximetilcelulosa (HPMC).
- 35 9. El sistema de administración de acuerdo con una cualquiera de las



reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la segunda cápsula es una cápsula de uno o más polímeros vegetales y un agente gelificante.

10. El sistema de administración de la reivindicación 9, caracterizado por que el contenido de humedad de la segunda cápsula es entre el 1 y el 20%.

5 11. El sistema de administración de la reivindicación 9, caracterizado por que la segunda cápsula comprende 85-98% p/p de un polímero vegetal y 2-10% de agente gelificante.

12. El sistema de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que el polímero vegetal de la segunda cápsula es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

10 13. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado por que el agente gelificante es goma gellan.

14. Sistema de administración en múltiples sitios de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que el al menos un adyuvante digestivo encapsulado en de la primera cápsula y del el medio de administración adicional se selecciona entre: enzimático, probiótico, prebiótico, simbiótico o combinaciones de los mismos.

15 15. Sistema de administración de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que el al menos un adyuvante digestivo es una enzima seleccionada entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa, galactosidasa, celulasa, lactasa, hemicelulasa, fitasa, xilanasas o combinaciones de las mismas; y el al menos un adyuvante digestivo administrado por el medio de administración adicional se selecciona entre lipasa, proteasa, amilasa, glucoamilasa, galactosidasa, celulasa, lactasa, hemicelulasa, fitasa, xilanasas, probiótico, prebiótico o combinaciones de los mismos, en el que las enzimas son de origen bacteriano, vegetal o fúngico.

20 16. El sistema de administración de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado por que la enzima se selecciona del grupo que consiste en *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Amyloquefaciens*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Aspergillus melleus*, *Candida rugosa* y *Candida cylindracea*.

25 17. El sistema de administración de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que el prebiótico se selecciona del grupo que consiste en galactooligosacárido (GOS), isomaltooligosacárido (IMOS), oligosacárido de manano (MOS), inulina y/o fructooligosacárido (FOS).

30 18. El sistema de administración de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que el probiótico se selecciona del grupo que consiste en al menos una bacteria de ácido láctico y/o bifidobacteriana.

35

19. El sistema de administración de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el simbiótico es la combinación del prebiótico de la reivindicación 17 y el probiótico de la reivindicación 18.

5 20. Nutracéutico que comprende un sistema de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

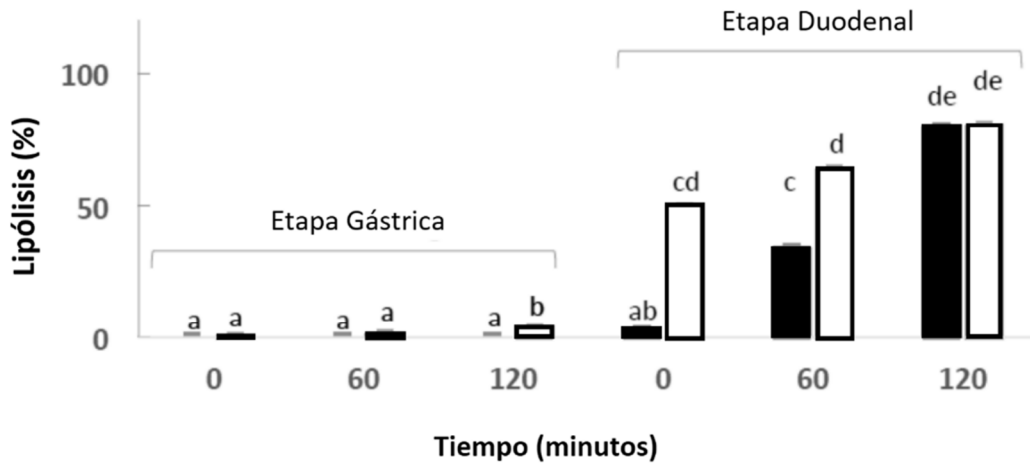
21. Composición farmacéutica farmacéutica que comprende un sistema de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

10 22. Sistema de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21 para su uso como un medicamento.

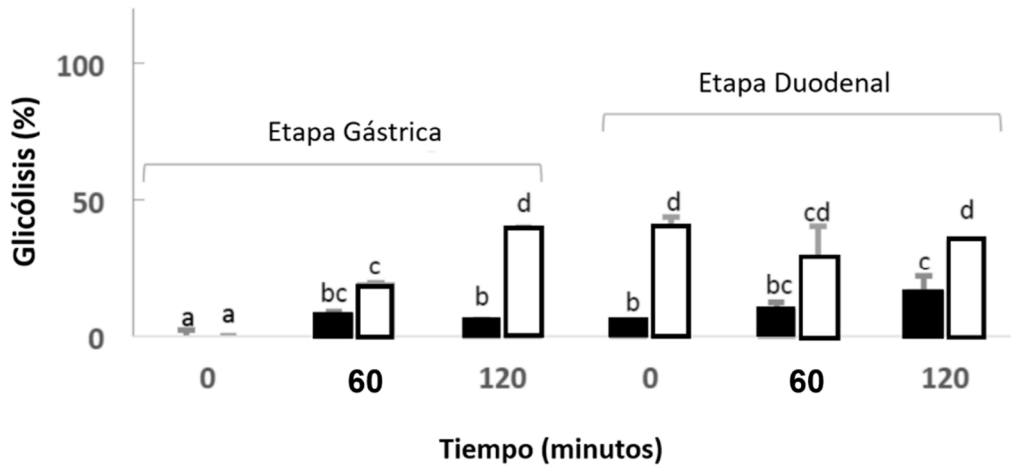
15 23. Sistema de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad digestiva seleccionada entre entre problemas de secreción pancreática, trastornos pancreáticos exocrinos, enfermedad de Crohn, disespsia funcional, distensión abdominal, síntomas de indigestión, trastornos digestivos, síndrome del intestino irritable, colesterol alto, diarrea o producción excesiva de gases.

20 24. Uso de un sistema de administración en múltiples sitios de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un nutracéutico de conformidad con la reivindicación 20 para mejorar la digestión en un sujeto.

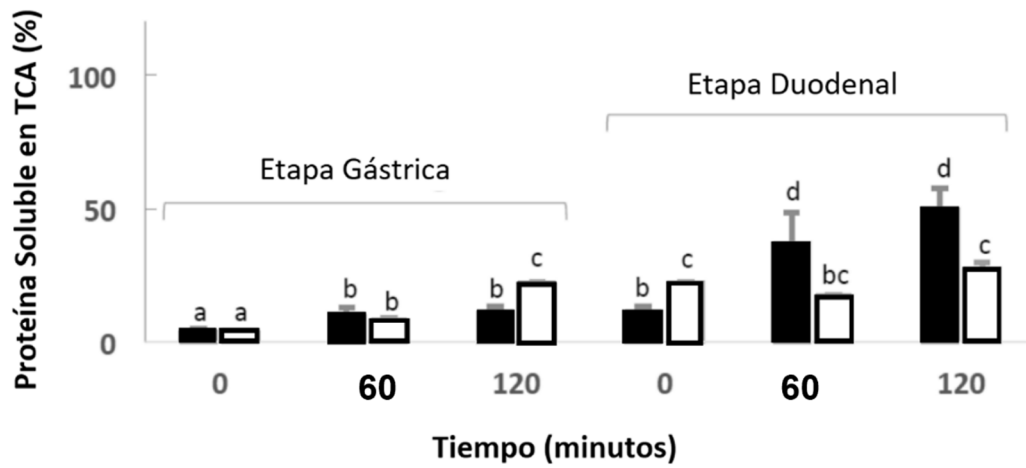
25. Uso de un sistema de administración en múltiples sitios de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o un nutracéutico de conformidad con la reivindicación 20 para restaurar la flora intestinal en un sujeto.



**Figura 1**



**Figura 2**



**Figura 3**