



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0511615-5 B1

(22) Data do Depósito: 04/05/2005

(45) Data de Concessão: 23/01/2018



* B R P I 0 5 1 1 6 1 5 B 1 *

(54) Título: FORMA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO BACTÉRIA PROBIÓTICA

(51) Int.Cl.: A61K 9/36; A61K 9/28; A61K 35/744; A23L 29/262; A23L 33/135

(30) Prioridade Unionista: 28/05/2004 DE 10 2004 026 706.5

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH

(72) Inventor(es): MARKUS RUDOLPH; STEFAN HENKE; IRIS MANNECK

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO BACTERIA PROBIÓTICA"**.

A presente invenção refere-se a uma forma de administração oral que compreende, pelo menos, uma espécie de microorganismos probióticos, em que ele próprio e/ou a bactéria probiótica é/são fornecido(s) com um revestimento que compreende pelo menos dois éteres de celulose.

Hoje em dia, os microorganismos probióticos já são empregados de diversas maneiras em forma de alimentos selecionados, preparações de suplementos alimentares ou medicamentos, a fim de aliviar ou eliminar sintomas que causam distúrbio ou lesão da flora intestinal. Um dos problemas, no caso de administração oral, é a perda elevada de atividade dos microorganismos probióticos, em torno de 97% do valor inicial, na extremidade do intestino delgado. É portanto necessário fornecer uma quantidade significativamente maior de microorganismos probióticos para adequadamente atingir uma atividade alta.

DE 1937361 A1 descreve uma forma de administração oral que compreende microorganismos probióticos em que a perda de atividade dos microorganismos probióticos, que está associada à passagem pelo estômago e intestino, é reivindicada para ser evitada através do uso de um revestimento resistente ao suco gástrico que consiste de goma laca. Não é vantajoso, nesta forma de administração, que a dissolução do material de revestimento dependa de uma pluralidade de condições fisiológicas, como pH intraluminal do trato gastrointestinal, condições de administração (pré-prandial, pós-prandial ou com uma refeição), a composição do alimento, a idade do usuário, doenças, quantidade de líquido e a administração simultânea de medicamentos, como antiácidos, por exemplo. Além disso, o uso e processamento de goma laca não deixam de ser problemáticos uma vez que a goma laca, sendo um produto natural e em consequência das variações naturais em sua composição que estão associadas a ele, nem sempre está disponível em uma qualidade uniforme necessária para o comportamento da dissolução reproduzível. No caso de aumento dos níveis de umidade, pode ocorrer uma aderência, como no caso de comprimidos da película de goma

laca, significando que a integridade do revestimento pode ser comprometida. A aceitação do usuário e a eficácia dos microorganismos probióticos não são, portanto, totalmente garantidas. Além disso, a goma laca só pode ser processada com solventes orgânicos, o que resulta em aumento de custos comparado com o processamento de soluções aquosas e pode, desvantajosamente, resultar em resíduos de solventes orgânicos, indesejáveis do ponto de vista toxicológico, permanecerem na forma de administração. Além do mais, o uso de goma laca como material de revestimento requer quantidades maiores de um aditivo emoliente, uma vez que a goma laca é inadequada como material de revestimento sem a adição de emolientes em consequência de sua alta fragilidade e facilidade de quebrar. Entretanto, a adição de emolientes é problemática já que estes podem escapar para dentro do ambiente da película de goma laca, durante o armazenamento da forma de administração, comprometendo as propriedades de revestimento e diminuindo o prazo de validade da forma de administração. Além disso, a goma laca "envelhece" durante o armazenamento, isto é, os grupos funcionais presentes na goma laca podem reagir uns com os outros e, assim, apresentarem ligação cruzada, que resulta na redução do tempo de dissolução do revestimento de goma laca.

O objetivo da presente invenção foi fornecer uma forma de administração oral que libere os microorganismos probióticos reproduzíveis no intestino humano e/ou animal a fim de garantir a atividade de microorganismos probióticos e, desta forma, a ação dos mesmos para promover a saúde do intestino. A forma de administração oral deverá além disso ter um bom prazo de validade, ser simples e produzida sem custos maiores.

Surpreendentemente, o objetivo foi alcançado pelo suprimento de uma forma de administração oral que compreende, pelo menos, uma espécie de microorganismos probióticos e que eles próprios, e/ou no qual, o(s) microorganismo(s) probiótico(s) é(são) fornecido(s) com um revestimento que compreende, pelo menos, dois éteres de celulose. A invenção, portanto, diz respeito a uma forma de administração oral que compreende pelo menos uma espécie de microorganismos probióticos que é caracterizada ela pró-

pria, e/ou na qual, o(s) microorganismo(s) probiótico(s) é(são) fornecido(s) com pelo menos dois éteres de celulose.

O revestimento que compreende pelo menos dois éteres de celulose pode ser aplicado de soluções aquosas, significando que resíduos de solventes orgânicos basicamente podem ser evitados. A adição de emolientes no revestimento podem ser vantajosamente evitada, o que significa que a estabilidade do armazenamento não fica comprometida.

A forma de administração oral é de preferência em comprimido, drágea, cápsula, material granulado, uma preparação em forma de pélete ou um pó, sendo particularmente preferível um comprimido e mais particularmente preferível um comprimido de multicamadas.

Microorganismos probióticos apropriados são todos os microorganismos em que tanto eles próprios podem geralmente ocorrer no corpo humano ou animal saudável, e que têm uma ação que promove a saúde no corpo humano ou animal saudável, não-saudável ou doente.

Os microorganismos probióticos empregados são preferivelmente *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* e/ou *Streptococci* vivos. Preferência em particular é dada às espécies *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* e/ou *Lactococcus lactis*.

A quantidade de microorganismos probióticos na forma de administração oral, de acordo com a invenção, deverá ser selecionada de tal maneira que a ação de promoção da saúde objetivada esteja garantida. A forma de administração oral, de acordo com a invenção, de preferência compreende 10^3 a 10^{12} , sendo particularmente preferível de 10^5 a 10^{11} e muito particularmente preferível de 10^7 a 10^{10} de microorganismos probióticos. É vantajoso para a estabilidade no que diz respeito ao número e à atividade

de microorganismos vivos, se os materiais usados, em particular, o material de suporte no qual os microorganismos probióticos estejam embutidos, tiver o conteúdo de água mais baixo possível. O conteúdo de água é, de preferência, $\leq 3,0\%$ em peso, particularmente a preferência é $\leq 0,1\%$ em peso, com base no peso do material de suporte.

Os éteres de celulose presentes no revestimento da forma de administração oral, de acordo com a invenção, são substâncias de tumefação ou que formam um gel em meio aquoso, em que a formação de tumefação ou gel acontece em extensões e taxas diferentes, dependendo dos substituintes de éter presentes no respectivo éter de celulose. O revestimento da forma de administração oral, de acordo com a invenção, compreende pelo menos dois éteres de celulose, em que cada um tem comportamento diferente na formação de tumefação ou gel, que se combinam um com o outro de tal maneira que as culturas probióticas, que estão presentes na forma de administração oral de acordo com a invenção, são liberadas no intestino de maneira demorada, depois da forma de administração oral ter sido ingerida pelo usuário, como uma consequência de tumefação e dissolução definitiva e/ou desprendimento estrutural do revestimento. A demora na liberação é substancialmente independente das respectivas condições do pH e é tal que corresponde ao tempo que a forma de administração oral requer para passar pelo estômago em forma substancialmente inalterada e para atingir o intestino depois de ter sido ingerida pelo usuário. Tempos de demora apropriados para a forma de administração oral, de acordo com a invenção, são aqueles que aumentam a taxa de sobrevivência dos microorganismos probióticos no intestino delgado até o íleo terminal por, pelo menos, 5 vezes em comparação com a forma de administração sem revestimento. A duração da demora depende do tipo de éteres de celulose presentes no revestimento e pode ser ajustada ao valor desejado pela variação das relações de mistura, na qual eles estão presentes, com respeito um ao outro, e pela variação da espessura da camada do revestimento. As relações de mistura de éteres de celulose que um tem com o outro, que são necessárias em cada caso para o perfil de liberação desejado, e a espessura de camada

necessária em cada caso, podem ser determinadas e otimizadas aqui com referência a experimentos em modelos *in-vitro*, por exemplo o chamado modelo TNO (modelo gastrointestinal dinâmico, conforme descrito em Marteau, P et al. (1997) *Survival of Lactic Acid Bacteria in a Dynamic Model of the Stomach and Small Intestine: Validation and the Effects of Bile*, *J Dairy Sci* 80:1031-1037).

De um modo geral, um revestimento que compreende dois éteres de celulose diferentes inclui o último em uma relação de peso de 0,1 : 99,9 a 99,9 : 0,1. A espessura da camada do revestimento é geralmente de 0,5 a 20 mg por cm², preferivelmente 5 a 15 mg por cm².

De acordo com a modalidade da invenção, a forma de administração oral compreende no revestimento éteres de celulose que contêm, como éteres substituintes, grupos de hidroxialquila, de preferência hidroxietila, hidroxipropila e/ou grupos de dihidroxipropila, em que são particularmente preferíveis os grupos de hidroxipropila. Éteres de celulose que contêm grupos de hidroxialquila substituintes de éteres que podem ser empregados para a invenção são, de acordo com isso, por exemplo, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e dihidroxipropilcelulose.

De acordo com uma modalidade preferida da invenção, pelo menos um dos éteres de celulose presentes no revestimento da forma de administração oral também contém grupos de alquila, preferivelmente grupos de metila e/ou grupos de etila, particularmente de preferência grupos de metila, com substituintes de éteres além de grupos de hidroxialquila. Éteres de celulose apropriados para a invenção que também contêm grupos de alquila como substituintes de éteres além dos grupos de hidroxialquila são, por exemplo, etilidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropiletilcelulose e hidroxietilmetilcelulose.

De acordo com uma modalidade da invenção particularmente preferida, o revestimento da forma de administração oral, de acordo com a invenção, compreende um éter de celulose que contém exclusivamente grupos de hidroxialquila como substituintes de éteres com um éter de celulose que também contém grupos de alquila como substituintes de éteres além de grupos de hidroxialquila.

A forma de administração oral, de acordo com a invenção muito particularmente preferível compreende hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose como éteres de celulose no revestimento. Hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose podem estar presentes aqui em uma relação de peso, um para o outro, de 90 : 10 a 10 : 90, preferivelmente em uma relação de peso um com o outro de 30 : 70 a 70 : 30, particularmente preferível em uma relação de peso de cerca de 35 : 65. Hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose são de preferência empregados como uma mistura binária.

10 A proporção em peso dos éteres de celulose presentes no revestimento, com base no peso total da forma de administração oral, é preferivelmente de 1 a 20% em peso, particularmente preferível de 1,5 a 10% em peso e muito particularmente preferível de 3 a 5% em peso.

Além dos éteres de celulose mencionados, o revestimento também pode, por exemplo, aumentar sua estabilidade física, compreender éteres de alquilcelulose, como, por exemplo, metilcelulose ou etilcelulose. Se éteres de alquilcelulose estiverem presentes, será preferivelmente em uma quantidade de 0,5 a 10% em peso, com base no peso seco do revestimento.

É essencial para a forma de administração oral, de acordo com a invenção, que ela seja completamente circundada pelo revestimento.

Uma outra modalidade de forma de administração oral preferida compreende microorganismos probióticos que são, eles próprios, providos de um revestimento resistente ao suco gástrico. Com esta finalidade, os microorganismos probióticos são desidratados por vários métodos conhecidos da pessoa versada na técnica e, subsequente, fornecidos com o revestimento.

O revestimento, preferivelmente, não compreende nenhum outro adjuvante. Em uma escala de produção poderá ser útil empregar um agente de liberação. Então, dá-se preferência ao uso de estearatos, por exemplo, estearato de magnésio, monoestearato de glicerila, dipalmitoestearato de glicerol ou talco. Os estearatos podem estar presentes em uma proporção em peso de 1 a 10% em peso, com base no peso seco do revestimento,

dando preferência a cerca de 5% em peso de talco, com base no peso seco do revestimento, em uma proporção em peso de até 100% em peso, preferivelmente uma proporção em peso de 30 a 50% em peso.

O revestimento pode ser aplicado de uma solução aquosa, orgânica ou hidroalcoólica. De preferência, o revestimento é aplicado de uma solução aquosa. A invenção portanto diz respeito também a um processo para a produção da forma de administração oral, de acordo com a invenção, que é caracterizado por ser o revestimento aplicado a partir de solução aquosa e/ou de solução orgânica, preferivelmente de solução aquosa. No caso de aplicação do revestimento por meio de uma solução orgânica, isto é de preferência executado a partir de solução alcoólica, particularmente de preferência de uma solução hidroalcoólica, isto é, de uma mistura de água e álcool. O álcool empregado é preferivelmente etanol.

O revestimento pode ser aplicado pelos métodos convencionais conhecidos da pessoa versada na técnica, como, por exemplo, revestimento do comprimido, vaporização de soluções, dispersões ou suspensões, por métodos de liquefação ou por métodos de aplicação de pulverização. O revestimento é preferivelmente aplicado por meio de uma câmara de revestimento ou pelo método de leito fluidizado, como por exemplo, pelo método de Wurster.

Os revestimentos apresentam-se claros ou opacos. Para dar coloração podem ser adicionados pigmentos coloridos, lacas ou corantes.

Conforme a modalidade preferida, a forma de administração oral, de acordo com a invenção, compreende outros aditivos nutricionais relevantes além dos microorganismos probióticos. De preferência compreende vitaminas, substâncias minerais, microelementos, fibras, enzimas, extratos vegetais, proteínas, carboidratos e/ou gorduras. Se a forma de administração oral compreende aditivos de nutrição relevantes, cuja digestão já começa no estômago, como por exemplo proteínas, é importante que esses aditivos de nutrição relevantes, pelo menos, não sejam completamente circundados pelo revestimento.

Dependendo dos aditivos de nutrição relevantes empregados

aqui, poderá ser necessário incorporá-los à forma de administração oral de acordo com a invenção de tal maneira que eles não entrem em contato um com o outro e/ou com os microorganismos probióticos. De preferência, isto é realizado pela incorporação de aditivos de nutrição relevantes e/ou microor-
5 ganismos, em camadas diferentes de um comprimido de multicamadas.

As vitaminas preferidas são vitamina A (β -caroteno), vitamina C, vitamina E, vitaminas do complexo B e/ou vitamina K. As vitaminas particularmente preferidas são vitamina A, vitamina C e/ou vitamina E. A quantidade de vitaminas geralmente depende da dose mínima requerida recomen-
10 dada para a respectiva vitamina, mas isto pode ser excedido em média por 50 a 300%. As faixas preferidas estão entre 50 e 300 mg para vitamina C, 10 a 50 mg para vitamina E, $\leq 1,5$ mg para vitamina A e 10 μ g a 20 mg para as vitaminas do complexo B.

Substâncias minerais preferidas são sódio, potássio, cálcio,
15 magnésio, zinco e/ou sais de ferro inorgânicos ou orgânicos, que são apropriados para consumo, preferivelmente na forma de carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, bifosfatos, sulfatos, bissulfatos, cloretos, fluoretos, citratos e/ou lactatos. A proporção de substâncias minerais, baseada no peso total da forma de administração oral é, preferivelmente, de 20 a 40% em peso. A
20 forma de administração oral de acordo com a invenção de preferência compreende silicone, cromo, manganês, iodo, molibdênio e/ou selênio como microelementos.

Como fibra, a forma de administração oral, de acordo com a invenção, preferivelmente compreende farelo de soja, farelo de milho, farelo
25 de trigo e/ou cereal integral de preferência particular farelo de soja. A proporção de fibra, com base no peso total da forma de administração oral é preferivelmente de 2 a 50% em peso.

Enzimas ou coenzimas preferidas são lipases e/ou proteases ou Coenzima Q, superóxido dismutase e/ou glutational peroxidase, que promo-
30 vem a função e/ou o metabolismo gástrico e intestinal. Esses podem ser introduzidos em uma quantidade conhecida per se e em uma forma conhecida per se.

A forma de administração oral pode, adicionalmente, compreender outras substâncias probióticas, de preferência oligofrutose e/ou outros oligoaçúcares.

Extratos vegetais preferidos são extratos secos e, aqui em particular, aqueles que compreendem bioflavonóides, polifenóis, fitoestrogênios e/ou saponinas, como por exemplo, de Echinaceae.

A forma de administração oral de acordo com a invenção preferivelmente compreende, como proteínas, a proteína de soja e/ou a proteína do leite e/ou, como gorduras, as que contêm ácidos graxos poliinsaturados.

A forma de administração oral, de acordo com a invenção, pode adicionalmente compreender adjuvantes e aditivos convencionais, dependendo da modalidade. A escolha de adjuvantes e/ou aditivos também depende das regras de alimentação do país no qual a forma de administração oral, de acordo com a invenção, tem de ser usada. Os adjuvantes e/ou aditivos usados para os comprimidos, por exemplo, comprimidos de multicamadas e/ou drágeas, de acordo com a invenção, são amido (por exemplo, amido de milho), talco, celulose microcristalina, lactose, dióxido de silício altamente disperso, polivinilpirrolidona e/ou pó de celulose. Outros constituintes que podem ser empregados como agentes de aglutinação e/ou liberação são carboidratos, como, por exemplo, manitol, sorbitol, xilitol, glicose, sacarose, frutose, maltose, dextrose, maltodextrina/ou caulim, e/ou derivados de celulose como, por exemplo, metilcelulose, hidroxipropilcelulose e/ou hidroxipropilmetilcelulose, e/ou carbonato de cálcio, estearato de cálcio, estearato de magnésio e/ou estearato de glicerol. A forma de administração oral, de acordo com a invenção pode, além disso, também compreender corantes, sabores e/ou aromas, bem como lubrificantes, antioxidantes e/ou estabilizadores. O conteúdo dessas substâncias básicas depende, por um lado, do conteúdo-alvo dos microorganismos probióticos, vitaminas, enzimas, fibras, etc. e por outro lado, dos critérios que determinam as propriedades mecânicas-físicas da forma de administração oral, como, por exemplo, dureza, compressibilidade, tamanho, cor e/ou forma.

A forma de administração oral, de acordo com a invenção, pode

ser produzida por vários métodos conhecidos de pessoas versadas na técnica. Esses métodos são descritos, por exemplo, em H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, "Pharmazeutische Technologie" [Tecnologia Farmacêutica], Stuttgart 1978 ou K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, "Pharmazeutische Technologie" [Tecnologia Farmacêutica], Stuttgart 1986. Eles estão aqui incorporados por meio de referência e, assim, fazem parte da descrição.

Os exemplos explicam a invenção sem estarem restritos a isso.

Exemplo 1

Uma mistura de 45% de preparação de bactérias, 28,7% de fosfato de tricálcio, 19% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glicerila, 0,6% de estearato de magnésio e 4,7% de desintegrante comprimidos junto com uma vitamina e uma mistura de substância mineral em uma prensa rotativa de comprimido E. Hata para produzir um comprimido em formato de grão em que o núcleo tem um peso de 1,0 g e as dimensões 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. Um mistura de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 65 partes de hidroxipropilcelulose foi subseqüentemente aspergida da solução aquosa em uma câmara de revestimento O'Hara com capacidade de batelada de 15 kg. A quantidade aspergida sobre a mistura de hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose foi de 5% em peso, com base no peso do núcleo, correspondendo a 11,74 mg por cm² de superfície do comprimido.

Em um experimento in-vitro no modelo TNO, os núcleos dos comprimidos não revestidos são comparados aos comprimidos revestidos do Exemplo 1. A recuperação do valor inicial de 100% representa a taxa de sobrevivência dos microorganismos probióticos depois de passarem pelo modelo de estômago e intestino delgado.

Tempo decorrido (min)	Taxa de sobrevivência da Bifidobactéria	
	Núcleo do comprimido	Comprimido revestido
360	2,3%	21,2%

Exemplo 2

Uma mistura de 65% da preparação de bactéria, 20% de fosfato de tricálcio, 6% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glice-

rol, 0,6% de estearato de magnésio e 6,4% de desintegrante foram comprimidos com uma mistura de vitamina e mineral em uma prensa rotativa de comprimido Fette para dar uma forma de grão ao comprimido que tem um peso de núcleo de 1,35 g e as dimensões 21,0 mm x 10,0 mm x 8 mm. Uma

5 mistura de 50 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 50 partes de hidroxipropilcelulose da solução aquosa foi subseqüentemente aspergida em uma câmara de revestimento O'Hara com uma capacidade de batelada 15 kg. A quantidade da mistura da hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose aspergida era de 7% em peso, com base no peso do núcleo, correspondendo

10 a 17,42 mg por cm² da superfície do comprimido.

Exemplo 3

Uma mistura de 45% de preparação de bactéria, 28,7% de fosfato de tricálcio, 19% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glicerila, 0,6% de estearato de magnésio e 4,7% de desintegrante foi com-

15 prida junto com uma mistura de vitamina e substância mineral em uma prensa rotativa de comprimido E. Hata (rotary tablet press O'Hara) para produzir um comprimido em forma de grão tendo um peso de núcleo de 1,0 g e as dimensões 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. Uma mistura de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 65 partes de hidroxipropilcelulose da solução a-

20 quosa foi subseqüentemente aspergida em uma câmara de revestimento Pellegrini com tamanho do estômago de 250 kg. A quantidade de mistura de hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose aspergida foi de 5% em peso, com base no peso do núcleo, que corresponde a 11,74 mg por cm² da superfície do comprimido.

25 Em um experimento in-vitro no modelo TNO, os núcleos dos comprimidos não revestidos são comparados aos comprimidos revestidos do Exemplo 3. A recuperação do valor inicial de 100% representa a taxa de sobrevivência dos microorganismos probióticos depois de passarem pelo modelo de estômago e intestino delgado.

Tempo decorrido (min)	Taxa de sobrevivência de <i>Lactobacillus</i>	
	Núcleo do comprimido	Comprimido revestido
360	1,6%	9,7%

Exemplo 4

Uma mistura de 65% de preparação de bactéria, 20% de fosfato de tricálcio, 6% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glicerila, 0,6% de estearato de magnésio e 6,4% de desintegrante foi comprimida junto com uma mistura de vitamina e substância mineral em uma prensa rotativa de comprimido Fette para dar uma forma de grão a um comprimido tendo um peso de núcleo de 1,35 g e as dimensões 21,0 mm x 10,0 mm x 8 mm. Uma mistura de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 65 partes de hidroxipropilcelulose da solução aquosa foi subseqüentemente aspergida em uma câmara de revestimento O'Hara com um tamanho de estômago de 15 kg. A quantidade de mistura de hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose aspergida foi de 7% por peso, com base no peso do núcleo, que corresponde a 17,42 mg por cm² da superfície do comprimido.

Exemplo 5

Uma mistura de 45% de preparação de bactéria, 28,7% de fosfato de tricálcio, 19% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glicerila, 0,6% de estearato de magnésio e 4,7% de desintegrante foi comprimida junto com uma mistura de vitamina e substância mineral em uma prensa rotativa de comprimido E. Hata para dar uma forma de grão para o comprimido que tem um peso de núcleo de 1,0 g e as dimensões 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. Uma mistura de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 65 partes de hidroxipropilcelulose foi subseqüentemente dissolvida em água, e 5% em peso de estearato de magnésio com base na substância seca do polímero foi subseqüentemente incorporada, e a mistura aspergida em uma câmara de revestimento Pellegrini com um tamanho de estômago de 250kg. A quantidade de mistura de hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose aspergida foi de 5% em peso, com base no peso do núcleo, que corresponde a 11,74 mg por cm² da superfície do comprimido.

Exemplo 6

Uma mistura de 45% de preparação de bactéria, 28,7% de fosfato de tricálcio, 19% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glicerila, 0,6% de estearato de magnésio e 4,7% de desintegrante foi com-

primida junto com uma mistura de vitamina e substância mineral em uma prensa rotativa de comprimido E. Hata para dar forma de grão ao comprimido tendo um peso de núcleo de 1,0 g e as dimensões 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. Uma mistura de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 65 partes de hidroxipropilcelulose foi subseqüentemente dissolvida em uma mistura de etanol/água (70 partes : 30 partes), e 5% em peso de estearato de magnésio com base na substância seca do polímero, que foi subseqüentemente incorporada, e a mistura aspergida em uma câmara de revestimento Pellegrini com um tamanho de estômago de 333kg. A quantidade de mistura de hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose aspergida foi de 7% em peso, com base no peso do núcleo que corresponde a 16,43 mg por cm² da superfície do comprimido.

Exemplo 7

Uma mistura de 45% de preparação de bactéria, 28,7% de fosfato de tricálcio, 19% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glicerila, 0,6% de estearato de magnésio e 4,7% de desintegrante foi comprimida junto com uma mistura de vitamina e substância mineral em uma prensa rotativa de comprimido E. Hata para dar uma forma de grão a um comprimido que tem um peso de núcleo de 1,0 g e as dimensões 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. Uma mistura de 35 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 60 partes de hidroxipropilcelulose e 5 partes de hidroxietilcelulose da solução aquosa foi subseqüentemente aspergida em uma câmara de revestimento Bohle com uma capacidade de batelada de 5 kg. A quantidade de mistura de hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose/hidroxietilcelulose vaporizada foi de 5% em peso, com base no peso do núcleo, que corresponde a 11,74 mg por cm² da superfície do comprimido.

Exemplo 8

Uma mistura de 9,8% de preparação de bactéria, 35,0% de inulina, 28,7% de fosfato de tricálcio, 18,9% de celulose microcristalina, 2% de palmitoestearato de glicerila, 0,6% de estearato de magnésio e 5,0% de desintegrante foi comprimida junto com uma mistura de vitamina e substância mineral em uma prensa rotativa de comprimido E. Hata para produzir um

comprimido em forma de grão tendo um peso de núcleo de 1,0 g e as dimensões 18,0 mm x 8,0 mm x 7,2 mm. Uma mistura de 65 partes de hidroxipropilmetilcelulose e 35 partes de hidroxipropilcelulose foi subsequentemente dissolvida em água, e 5% em peso de estearato de magnésio com base na substância seca do polímero foi subsequentemente incorporada, e a mistura foi aspergida em uma câmara de revestimento Pellegrini com uma capacidade de batelada de 333kg. A quantidade de mistura de hidroxipropilmetilcelulose/hidroxipropilcelulose aspergida foi de 5% em peso, com base no peso do núcleo, que corresponde a 11,74 mg por cm² da superfície do comprimido.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de administração oral compreendendo pelo menos uma espécie de microorganismo probiótico, caracterizada pelo fato de que o próprio e/ou os microorganismos probióticos é/são fornecido(s) com um revestimento, que compreende hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose, em uma relação de peso, um com o outro, de 90:10 a 10:90.

2. Forma de administração oral, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é um comprimido, uma drágea, uma cápsula, um material granulado ou um pó, de preferência um comprimido e particularmente preferível um comprimido de multicamadas.

3. Forma de administração oral, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que os microorganismos probióticos são *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* e/ou *Streptococci*, preferivelmente *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* e/ou *Lactococcus lactis*.

4. Forma de administração oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende 10^3 a 10^{12} , preferivelmente 10^5 a 10^{11} , e particularmente, de preferência, 10^7 a 10^{10} microorganismos probióticos.

5. Forma de administração oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose estão presentes em uma relação de peso de 70:30 a 30:70, particularmente preferível, em uma relação de peso de cerca de 35:65.

6. Forma de administração oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende ainda aditivos de nutrição relevantes, preferivelmente vitaminas, substâncias minerais,

microelementos, fibras, enzimas, extratos vegetais, proteínas, carboidratos e/ou gorduras.

7. Forma de administração oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o revestimento é aplicado a partir de uma solução aquosa e/ou a partir de uma solução orgânica, preferivelmente a partir de uma solução aquosa.
- 5