



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

(21) **PI0616429-3 A2**

(22) Data de Depósito: 30/08/2006
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



★ B R P I 0 6 1 6 4 2 9 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

A61K 9/20 2006.01
A61K 9/48 2006.01
A61K 47/26 2006.01
A61K 35/74 2006.01
B65D 81/26 2006.01

(54) Título: MÉTODO PARA ESTABILIZAÇÃO DE FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO MICROORGANISMOS

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2005 EP 05 021254.7

(73) Titular(es): MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

(72) Inventor(es): ANDREAS CHRIST, HOLGER PEITZ, IRIS MANNECK, MARKUS RUDOLPH, STEFAN HENKE

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008468 de 30/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/036278 de 05/04/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA ESTABILIZAÇÃO DE FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO MICROORGANISMOS. A presente invenção refere-se a um método para a estabilização de formas sólidas de administração farmacêutica que contenham pelo menos uma espécie de microorganismo, e a um pacote contendo uma embalagem e uma forma sólida de administração farmacêutica que contenha pelo menos uma espécie de microorganismo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO PARA ESTABILIZAÇÃO DE FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO MICROORGANISMOS**".

5 A presente invenção refere-se a um método para a estabilização de formas sólidas de administração farmacêutica que contenham pelo menos uma espécie de microorganismo, e a um pacote contendo uma embalagem e uma forma sólida de administração farmacêutica que contenha pelo menos uma espécie de microorganismo.

10 Frequentemente há microorganismos presentes nas formas sólidas de administração farmacêutica, onde as últimas podem ser administradas via oral, vaginal ou anal. Desta forma, por exemplo, microorganismos probióticos são empregados em medicamentos a serem administrados oralmente em ordem de mitigar ou eliminar sintomas que ocorrem em função de uma flora intestinal perturbada ou avariada. Um outro exemplo é o de supositórios vaginais contendo culturas de microorganismos, por exemplo, da
15 cepa dos *Lactobacillus acidophilus*, a qual é empregada para a estabilização da flora vaginal e cujo uso resulta em redução na freqüência da recorrência de infecções do trato urinário (Reid G. et al.: Influence of three day antimicrobial therapy of lactobacillus vaginal suppositories on recurrence of urinary
20 tract infections, Clin Ther 1992; 14: 11-6).

Para que as preparações farmacêuticas sejam eficazes é necessário que os microorganismos presentes na mesma estejam vivos e aptos para reprodução na ocasião da administração. O objetivo durante a preparação e o subsequente armazenamento de formas de administração farmacêuticas contendo microorganismos é, portanto, manter, tanto quanto o possível,
25 a atividade dos microorganismos presentes.

Métodos de preparação e armazenamento dos medicamentos contendo microorganismos já são conhecidos. Desta forma, por exemplo, a EP 0 131 114 A1 descreve uma preparação com lactobacilos pela suspensão da bactéria em um material veículo pulverulento ou granular e a subsequente secagem do mesmo. Após o preparo, a preparação é acondicionada
30 em uma embalagem com gás protetor livre de oxigênio a fim de manter a

atividade dos microorganismos presentes durante o seu armazenamento.

A DE 198 19 475 descreve um método de secagem para culturas de microorganismos, sobre o qual se alega aumentar a estabilidade destas durante o armazenamento de longo prazo. A quantidade-alvo de atividade aquosa (a_w) que se busca no material sendo secado é de menos de 0,15. Para que se atinja esta quantidade desejada, o material sendo ressecado tem que ser seco através do processo de leito fluidizado e/ou devem ser adicionados aditivos com valores de $a_w \leq 0,01$.

Os métodos que conhecidos da técnica anterior para o aumento da estabilidade de armazenamento são insatisfatórios por pelo menos uma das seguintes razões:

1. os métodos são tecnicamente muito complexos;
2. o requerimento quanto a atividade aquosa dos aditivos é muito alto;
3. a estabilidade de armazenamento das formas de administração é muito baixa;
4. os métodos são comercialmente muito onerosos;
5. os métodos avariam termicamente as culturas de microorganismos e/ou os aditivos e princípios ativos.

O objetivo da presente invenção foi oferecer um método que não mais possuisse as desvantagens descritas da técnica anterior. Em particular, o método deve ser simples e não oneroso de fazer, permitir o uso de aditivos com qualquer atividade aquosa, não causar o estresse térmico dos microorganismos e da forma de administração que os contenha, além de possuir efeito que retenha substancialmente a atividade dos microorganismos por todo o tempo de armazenamento do medicamento, ou seja, até ser tomado pelo paciente.

Surpreendentemente, este objetivo foi alcançado pela introdução de uma forma de administração sólida contendo microorganismos, preparada em conformidade com a tecnologia conhecida, em uma embalagem cujas paredes internas têm embutidos um absorvente e pelo menos um umectante em pelo menos parte de sua área. A presente invenção, portanto, refere-se a um método para a estabilização de formas sólidas de administração farma-

cêutica contendo pelo menos uma cultura de microorganismos, no qual a forma sólida de administração farmacêutica é introduzida em uma embalagem cujas paredes internas têm embutidos um absorvente e pelo menos um umectante em pelo menos parte de sua área. Depois da introdução da forma

5 sólida de administração farmacêutica na embalagem, a última é selada, por exemplo, com uma tampa. Por parede(s) interna(s) se quer dizer a superfície interna da embalagem, ou seja, a superfície da embalagem em contato com a forma sólida de administração farmacêutica presente nela.

O método pode ser utilizado para todas as formas sólidas de

10 administração farmacêutica que estejam no estado sólido da matéria em temperatura ambiente e sejam direcionadas, por exemplo, à administração oral, anal ou vaginal. São abrangidas todas as formas sólidas de administração farmacêutica planejadas para a administração direta após a remoção da embalagem, como, por exemplo, comprimidos, drágeas, cápsulas duras,

15 granulados, péletes, pós, péletes, supositórios, e também aquelas que precisam ser convertidas em sua forma administrável antes da administração, como, por exemplo, sucos desidratados, por exemplo, na forma de pós que precisam ser dissolvidos antes da administração. A forma de administração farmacêutica é preferencialmente um comprimido, uma drágea, uma cápsula

20 dura, um produto granular, um supositório, um pélete ou um pó. Cápsulas duras com cascos sem a adição de plastificantes podem ser divididas em uma parte superior e uma inferior, consistindo, por exemplo, em gelatina ou amido.

A forma de administração farmacêutica refere-se aqui, sob todos

25 os seus aspectos, a uma série de formas técnicas de administração conforme conhecidas para a administração de medicamentos a seres humanos e animais. A expressão "forma de administração farmacêutica" independe, portanto, de uma condição legal específica, não estando de qualquer maneira restrita a medicamentos; várias substâncias podem estar presentes na

30 condição de ingredientes, como, por exemplo, medicamentos, suplementos alimentares e/ou ingredientes funcionais. Exemplos de formas de administração farmacêutica para os objetivos da presente invenção podem se apre-

sentar na forma de medicamentos e suplementos alimentares.

Os microorganismos que podem estar presentes são todos microorganismos que ocorrem naturalmente nos corpos saudáveis de seres humanos ou animais ou que têm ação promotora da saúde nos corpos de seres humanos e animais saudáveis, enfraquecidos ou enfermos. Os microorganismos que podem estar presentes são, por exemplo, bactérias, fungos e/ou leveduras.

Os microorganismos preferidos são leveduras vivas, como, por exemplo, a *Sccharomyces boulardii*, e/ou bactérias, sendo particularmente preferidas as bactérias, e mais particularmente preferidas as bactérias probióticas, como, por exemplo, os lactobacilos, as bifidobactérias e/ou os estreptococos. Dá-se particular preferência aqui às espécies *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus bifidum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus crispatus*, *Bifidobakterium longum*, *Bifidobakterium bifidum*, *Bifidobakterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium brevis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* e/ou *Lactococcus lactis*.

As embalagens adequadas são receptáculos poliméricos. Os absorventes e os umectantes podem se apresentar em conjunto diretamente nas paredes internas do polímero formando o receptáculo ou podem ser aplicados em camadas nas paredes internas do receptáculo polimérico. Os absorventes e os umectantes também podem ser embutidos em baixo relevo, sendo introduzidos na embalagem como uma incrustação, de forma que pelo menos uma parte das paredes internas esteja alinhada com os mesmos.

Para os propósitos da presente invenção, os receptáculos são tanto receptáculos de doses únicas, como, por exemplo, pacotes blister, quanto receptáculos para doses múltiplas, como, por exemplo, receptáculos com tampa de rosca ou tubos de comprimidos.

Os polímeros que podem ser empregados misturados aos ab-

sorventes e aos umectantes são, em particular, os termoplásticos, tais como, por exemplo, as poliolefinas, como o polietileno e ou polipropilenos, poliisoprenos, polibutadienos, polibutanos, polissiloaxanos, poliamidas, copolímeros de etileno-acetato de vinila, copolímeros de etileno-metacrilato, poliestireno, poliésteres, polianidridos, policianoacrilatos, polissulfetos, poliesteramidas, ésteres de poliacrilato, anidrido maléico-propileno, anidrido maléico-polietileno, polietileno-uretanos, polietileno-etil-vinilalcoóis, polietileno-náilon e/ou poliuretanos. As paredes providas na sua superfície interna de absorventes e umectantes têm, de acordo com o peso total da mistura de polímeros, absorventes e umectantes, um conteúdo polimérico de 10 – 90% em peso.

Os absorventes presentes podem ser basicamente agentes siccativos de qualquer natureza, ou seja, aglutinadores de agentes umidificadores. Três grupos de agentes siccativos devem ser considerados:

O primeiro grupo contém substâncias químicas que formam hidratos com a água. São exemplos deste tipo de substâncias químicas os sais anidros, que tendem a absorver a água ou a umidade, formando hidratos estáveis no processo. A umidade é retida e a sua liberação é prevenida por uma reação química.

O segundo grupo de agentes siccativos contém substâncias reativas. As substâncias reagem com a água ou com a umidade, formando uma nova substância. As novas substâncias são normalmente estáveis em temperaturas baixas, o que só é reversível com o gasto de muita energia. Os agentes siccativos deste tipo são usados principalmente para a secagem de solventes, mas também são usados na condição de material absorvente de água nos polímeros que por si próprios devem permanecer em estado de umidade reduzida.

O terceiro grupo de agentes siccativos retém a umidade através de absorção física. O agente siccativo encerra partículas com finos capilares para os quais a umidade é atraída. O tamanho dos poros nos capilares e a densidade dos mesmos no agente siccativo determinam as propriedades absorptivas aqui. São exemplos de agentes siccativos deste tipo as peneiras mo-

leculares, a sílica-géis, certos polímeros sintéticos, como, por exemplo, aqueles usados em fraldas descartáveis. Nas embalagens, preferem-se os agentes sicativos do terceiro grupo desde que estes sejam substancialmente inertes e insolúveis em água. Peneiras moleculares com poros de tamanhos entre 3 e 15 ångströms e/ou sílica-gel com poros de 24 ångströms são particularmente preferidos aqui.

Os umectantes dos quais se fala são substâncias hidrofílicas, como, por exemplo, poliglicóis, álcoois etil-vinílicos, gliceróis, álcoois de polivinila, polivinilpirrolidona, vinilpirrolidona, n-metilpirrolidona, polissacarídeos, sacarídeos e/ou alcóois. Os poliglicóis preferidos são o polietileno glicol e/ou o polipropileno glicol. Os sacarídeos que podem ser usados são, por exemplo, a glicose, a manose, a galactose e/ou a frutose. Os polióis mais adequados são, por exemplo, o manitol, o sorbitol, o hexitol, o dulcitol, o xilitol, o ribitol e/ou o eritrol. Considera-se como polissacarídeos, por exemplo, as dextrinas e/ou amido hidrolisado.

Nas paredes internas providas de absorventes e umectantes, os umectantes podem se apresentar em uma proporção de 10 – 40% em peso, de acordo com o peso total da mistura de polímero, umectantes e absorventes.

Os absorventes e os umectantes ficam embutidos nas paredes internas dos receptáculos sobre parte da área ou sobre toda a área. Sobre parte da área quer dizer que pelo menos parte da área total do receptáculo formando as paredes internas contém absorventes e umectantes. Sobre toda a área quer dizer que toda a área do receptáculo formando as paredes internas contém absorventes e umectantes. Em conformidade com uma forma vantajosa, os absorventes e os umectantes estão presentes em pelo menos 10%, preferencialmente em pelo menos 50%, em particular, preferencialmente em pelo menos 90% das paredes internas, de acordo com a área interna total do receptáculo.

Os polímeros que contêm absorventes e umectantes assim como os receptáculos fabricados a partir deles que podem ser utilizados como embalagem de acordo com o método inventado, já fazem parte do conheci-

mento prévio acerca do assunto e foram descritos, por exemplo, em WO 97/32663 A1, EP 1000873 A2 e WO 03/086900 A1, EP 1421991 A1, WO 00/76879 A1. As formas de embalagem que podem ser empregadas em conformidade com o método da invenção são disponibilizados comercialmente e oferecidos, por exemplo, pela Capitol Specialty Plastics Inc., rua McMillan 2039 Auburn, Alabama, USA, sob o nome comercial de Activ-Vial, ou pela Süd Chemie, rua Ostenrieder 15, 85368 Moosburg, Alemanha, sob o nome comercial de 2 AP Multipolymer.

O método de acordo com a invenção permite o oferecimento não dispendioso de formas sólidas de administração farmacêutica estáveis contendo pelo menos uma cultura de microorganismos. Estas podem ser preparadas, por exemplo, usando matérias-primas econômicas que não poderiam ser utilizadas como material de partida de acordo com o método anterior devido aos seus altos valores de atividade aquosa ou que teriam de passar por etapas adicionais de secagem antes e/ou depois da conversão na forma de administração farmacêutica.

Surpreendentemente, o método de acordo com a invenção também permite o oferecimento de produtos comercializáveis contendo formas de administração farmacêutica com pelo menos uma cultura de microorganismos que eram até então inviáveis para o comércio de acordo com a metodologia prévia devido ao seu grau inadequado de estabilidade de armazenamento. Depois da transferência da forma de administração para a embalagem, a água é continuamente removida da forma de administração para os absorventes presentes nas paredes internas da embalagem. A retirada da água ocorre em uma ampla área e sob condições amenas, resultando, desta forma, na estabilização das formas sólidas de administração farmacêutica durante o seu armazenamento.

A estabilização das formas de administração farmacêutica contendo pelo menos uma cultura de microorganismos a qual é comparável ao método inventado não pode ser alcançada de imediato mesmo com a secagem após o preparo, uma vez que a secagem prolongada em condições similarmente amenas não pode ser realizada na prática devido a questões

financeiras e cronológicas, enquanto a secagem em temperaturas elevadas provoca a avaria da forma de administração farmacêutica, particularmente das culturas de microorganismos nela presentes.

5 A ação estabilizadora do método de acordo com a invenção se baseia na influência da embalagem sobre a forma sólida de administração farmacêutica, a qual, desta forma, pode ser oferecida em uma forma de armazenagem estável. O sucesso da ação da invenção requer, portanto, que a forma sólida de administração farmacêutica esteja na embalagem, isto é, a forma de administração farmacêutica e a embalagem juntas como um pacote.
10 te.

A invenção, portanto, também se refere a um pacote envolvendo a embalagem em cujas paredes internas estão embutidos pelo menos um umectante em conjunto com pelo menos um absorvente sobre pelo menos parte da área, assim como uma forma sólida de administração farmacêutica
15 contendo pelo menos uma cultura de microorganismos, conforme descrito acima e abaixo.

O pacote pode conter qualquer forma sólida de administração farmacêutica com pelo menos uma cultura de microorganismos. De acordo com uma forma preferida da invenção, o pacote contém, como forma sólida
20 de administração farmacêutica, uma forma sólida de administração farmacêutica para administração oral, em particular comprimidos, drágeas, cápsulas duras, produtos granulares, supositórios ou pós. A forma de administração farmacêutica presente no pacote pode conter microorganismos em qualquer número necessário ao seu respectivo propósito. A forma sólida de
25 administração farmacêutica presente no pacote contém preferencialmente de 10^3 a 10^{12} , particularmente preferencialmente de 10^5 a 10^{11} e muito particularmente preferencialmente de 10^7 a 10^{10} microorganismos probióticos.

Após administração peroral, os microorganismos probióticos permanecem plenamente desativados durante a passagem prévia pelo estômago antes que sua ação promotora da saúde possa ser alcançada no
30 intestino humano ou animal. A fim de garantir uma atividade adequadamente alta dos microorganismos probióticos no intestino humano ou animal, prefe-

re-se, portanto, que a forma sólida de administração farmacêutica oral presente no pacote seja provida de um invólucro que proteja os microorganismos da desativação durante a passagem através do estômago, mas que se dissolva no intestino para que os microorganismos sejam liberados ali. São

5 invólucros adequados todos os sistemas, preferencialmente os de Ph controlado, como, por exemplo, invólucros resistentes ao suco gástrico, isto é, feitos de materiais que não sejam solúveis na acidez do suco gástrico e sejam solúveis no intestino (mais alcalino), ou invólucros controlados temporalmente, isto é, invólucros que se dissolvam após um período predeterminado de

10 tempo após a administração oral a seres humanos ou animais, independentemente do respectivo Ph ambiental, sendo este período programado para adequar-se ao tempo de passagem da forma de administração da ingestão da preparação a chegada da mesma à área desejada do intestino. Alternativamente, os próprios microorganismos ao invés de toda a forma sólida de

15 administração farmacêutica podem ser providos do invólucro protetor.

De acordo com uma modalidade ainda mais preferida, a forma de administração farmacêutica presente no pacote, em particular se esta for dirigida à administração oral, contém outros aditivos nutricionais em adição aos microorganismos probióticos. Aditivos nutricionais relevantes que podem

20 estar presentes são preferencialmente vitaminas, sais minerais, elementos traço, fibras alimentares, enzimas, extratos vegetais, proteínas, carboidratos, e/ou gorduras. Caso as formas de administração oral contenham aditivos nutricionais relevantes cuja digestão comece tão cedo quanto no estômago, como, por exemplo, proteínas, é importante que estes aditivos nutricionais

25 relevantes estejam pelo menos não completamente encerrados no invólucro.

As formas de administração farmacêutica orais que contém microorganismos probióticos e aditivos nutricionais relevantes são conhecidos da EP 931 543 A1. Conforme descrito na mesma, as formulações que contêm microorganismos probióticos em comunhão com aditivos nutricionais

30 relevantes são instáveis. Não obstante, a fim de oferecer uma forma de administração oral contendo microorganismos probióticos e aditivos nutricionais relevantes, se propõe que os microorganismos probióticos e os aditivos

nutricionais relevantes sejam distribuídos em camadas por um comprimido de camadas múltiplas separadas umas das outras. A fim de obter boa estabilidade, a camada contendo os microorganismos deve ter um conteúdo aquoso muito baixo, que é alcançado pela cuidadosa secagem das culturas de microorganismos e do material carreador antes de misturá-los. Contudo, o grau requerido de secagem dos microorganismos e do material veículo e a formulação em comprimidos com camadas múltiplas são complexas em termos de equipamento e consumo de tempo, geralmente resultando em altos custos de fabricação.

Surpreendentemente, descobriu-se que formas sólidas de administração farmacêutica contendo pelo menos uma cultura de microorganismos e aditivos nutricionais relevantes podem ser oferecidas em uma forma estável para armazenamento sem que os microorganismos e o material veículo sejam previamente secos e/ou sem que os microorganismos e os aditivos nutricionais relevantes estejam presentes em camadas que são em cada caso separadas umas das outras pela introdução da forma de administração farmacêutica contendo os microorganismos e os aditivos nutricionais relevantes em uma embalagem cujas paredes internas têm embutidos conjuntamente pelo menos um absorvente e um umectante em pelo menos parte da sua área, oferecendo um pacote dito embalagem e forma sólida de administração farmacêutica contendo microorganismos. Portanto, a invenção também se refere a um pacote contendo a embalagem cujas paredes internas têm embutidos conjuntamente pelo menos um umectante e pelo menos um absorvente em pelo menos parte de sua área, e uma forma sólida de administração farmacêutica contendo pelo menos uma cultura de microorganismos e pelo menos um aditivo nutricional relevante. Os aditivos nutricionais relevantes e os microorganismos podem estar presentes de forma vantajosa na forma de administração farmacêutica presente misturados no pacote sem que isto resulte em um produto instável. A restrição às formulações com estruturas em camadas previamente descritas, em particular aos comprimidos com camadas múltiplas, não se aplicam.

As vitaminas que preferencialmente estão presentes na forma

sólida de administração farmacêutica presente no pacote em conformidade com a invenção são as vitaminas A (β -caroteno), carotenóides, vitamina D, vitamina C, vitamina E, as vitaminas do complexo B e/ou a vitamina K, e compostos afins com atividades equivalentes. As vitaminas do complexo B que podem estar preferencialmente presentes são o ácido fólico, o ácido tetrahidrofólico e/ou derivados dos mesmos, em particular o ácido (6S)-tetrahidrofólico, o ácido 5-metila-(6S)-tetrahidrofólico, o ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, o ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, os ácidos 5, 10-metileno-(6R)-tetrahidrofólico, os ácidos 5, 10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico e/ou o ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico. A quantidade de vitaminas geralmente depende da dose mínima requerida da vitamina em particular, embora esta também possa ser excedida em média de 50% a 300%. As faixas preferidas estão entre 50 e 300 mg de vitamina C, de 10 a 50 mg de vitamina E, $\leq 1,5$ mg de vitamina A e de 10 μ g a 20 mg para as vitaminas do complexo B.

As substâncias minerais que estão preferencialmente presentes na forma sólida de administração farmacêutica presente no pacote em conformidade com o invento são o sódio orgânico ou inorgânico, potássio, cálcio, magnésio, zinco e/ou sais de ferro adequados ao consumo, preferencialmente 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 sólida de administração farmacêutica, é preferencialmente de 20 a 40% em peso. A forma sólida de administração preferencialmente contém silicone, cromo, manganês, iodo, molibdênio e/ou selênio como elementos de traço.

As fibras alimentares presentes na forma sólida de administração farmacêutica presente no pacote de acordo com a invenção é preferencialmente farelo de soja. A proporção de fibras alimentares, baseada no peso total da forma sólida de administração farmacêutica, é preferencialmente de 2 a 50% em peso.

As enzimas ou co-enzimas preferidas são as lipases e/ou proteases ou co-enzima Q, superóxido dismutase e/ou glutational peroxidase, que

promovem o funcionamento e/ou o metabolismo do estômago e/ou intestino. Estas podem ser introduzidas em quantidades conhecidas per se e em uma forma conhecida per se.

- 5 A forma sólida de administração farmacêutica presente no pacote de acordo com o invento pode conter em adição outras substâncias prebióticas, preferencialmente a oligofrutose e/ou oligossacarídeos.

Os extratos vegetais preferidos são extratos secos e aqui, em particular, aqueles que contêm bioflavonóides, polifenóis, fitoestrógenos e/ou saponinas, como, por exemplo, o de Echinaceae.

- 10 A forma sólida de administração farmacêutica presente no pacote em conformidade com o invento contém preferencialmente, como proteínas, proteína de soja e/ou proteína de laticínios e/ou, como gorduras, gorduras que contêm ácidos graxos poliinsaturados.

- 15 A forma sólida de administração farmacêutica presente no pacote de acordo com a invenção pode também, dependendo de sua forma, conter aditivos convencionais. A escolha dos aditivos também depende da regulamentação alimentícia no país no qual a forma sólida de administração farmacêutica presente no pacote será utilizada. Os aditivos usados, por exemplo, em comprimidos, comprimidos de camadas múltiplas, drágeas, cápsulas
- 20 duras, grânulos, preparações em péletes e/ou pós são o 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 estar presentes como ligantes e/ou agentes de liberação são os carboidratos, como, por exemplo, manitol, sorbitol, xilitol, glicose, sacarose, frutose, maltose, dextrose, maltodextrina, e/ou caulim e/ou derivados
- 25 da celulose, como, por exemplo, a metilcelulose, a hidroxipropilcelulose e/ou hidroxipropilmetilcelulose, e/ou carbonato de cálcio, estearato de cálcio, estearato de magnésio e/ou estearato de glicerol. Mais além, a forma sólida de administração farmacêutica presente no pacote também pode conter corantes, flavorizantes e/ou aromatizantes, assim como lubrificantes, antioxidantes
- 30 e/ou estabilizantes. O conteúdo destas substâncias básicas depende por um lado do conteúdo probiótico, vitamínico, enzimático de fibras alimentares e

etc., e por outro lado dos critérios que determinam as propriedades mecânicas/físicas da forma de administração oral, como, por exemplo, sua dureza, compressibilidade, tamanho, cor e/ou formato.

A forma de administração oral de acordo com o invenção pode ser preparada de várias maneiras conhecidas por aqueles versados nesta técnica. Estes métodos são conhecidos, por exemplo, de 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. Estes são aqui incorporados como referência, fazendo, portanto, parte da descoberta.

Os exemplos explicam a invenção sem se restringirem a mesma.

Exemplo 1

Comprimidos em 3 camadas analogamente à EP 931 543 A1 contendo bactérias probióticas

15 Produção:

Misturas de 3% em peso de preparações bacterianas (contendo *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 10,5% em peso de inulina, 8,6% em peso de fosfato de cálcio, 5,7% do peso de celulose, 2,3% em peso de aditivos (desintegrantes e agentes de liberação) (1° camada), substâncias minerais, elementos de traço, corantes, desintegrantes, agentes de liberação, celulose (2° camada) e vitaminas, elementos de traço, desintegrantes, agentes de liberação e celulose (3° camada) (os dados percentuais para cada caso se baseiam no peso total do comprimido) são sucessivamente prensadas em uma prensa de comprimidos em 20 3 camadas (rotatória) de E. Hata a fim de conferir um formato oblongo ao comprimido em 3 camadas com dimensões de 18 mm x 8 mm. Os comprimidos obtidos são subsequentemente providos de um invólucro de filme (solução aquosa contendo hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose e um agente de liberação), o invólucro corresponde a 5% do peso, baseando-se 25 no peso do núcleo, correspondendo a 11 mg/cm² da superfície do comprimido. Cada um dos comprimidos de 3 camadas no invólucro é obtido com um 30 peso de 1.050 mg.

Armazenamento e testagem:

- A estabilidade dos comprimidos encerrados no invólucro de filme é verificada em estudos de durabilidade. Para este fim, os comprimidos encerrados no invólucro de filme são introduzidos em embalagens cujas paredes internas têm embutidos um umectante conjuntamente com um absorvente (embalagem A) ou em tubos de polipropileno com tampas de rosca (embalagem B) e armazenados a 40°C/75% r.h. Após períodos predeterminados, os comprimidos são removidos e a contagem de microorganismos presentes em cada caso é determinada pelo método de contagem por semeadura de Koch. Os resultados são mostrados na tabela 1 (média de 3 lotes).

Tabela 1

Parâmetros de testagem	Íncio	Condições de Armazenamento	
		40°C/75%r.h.	
		13 semanas	26 semanas
		Embalagem A	
Culturas Probióticas [KBE]	$1,4 \times 10^8$	$5,9 \times 10^7$	$4,6 \times 10^7$
		Embalagem B	
Culturas Probióticas [KBE]	$1,4 \times 10^8$	$2,5 \times 10^3$	$< 1,0 \times 10^3$

Exemplo 2

Comprimido contendo bactérias, vitaminas e sais minerais

15 Produção:

- Uma mistura de 50% do peso de sorbitol, 7,7% em peso de mistura vitamínico, 24% em peso de sais minerais, 3% em peso de preparações bacterianas (contendo *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 6% em peso de agentes de liberação, 4,5% em peso de corantes, 2,3% em peso de acidulantes, 2,2% em peso de aromatizantes e 0,06% do peso de adoçantes é prensada em uma prensa excêntrica Fette E1 a fim de fazer um comprimido redondo, levemente curvado, com um peso de 1.000 mg e um diâmetro de 15 mm.

A testagem de armazenamento e estabilidade foi realizada de forma análoga a do exemplo 1. A embalagem B neste exemplo é um cilindro de polipropileno com tampa de rosca e cápsula dessecante. Os resultados são mostrados na tabela 2.

5

Tabela 2

Parâmetros de testagem	Ínicio	<u>Condições de Armazenamento</u> <u>40°C/75%r.h.</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Embalagem A	
Culturas Probióticas [KBE]	$5,3 \times 10^7$	$3,9 \times 10^7$	$3,0 \times 10^7$
		Embalagem B	
Culturas Probióticas [KBE]	$5,3 \times 10^7$	$5,4 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^3$

Exemplo 3

Grânulos contendo uma preparação bacterina

Uma preparação foi granulada com uma solução aquosa de gelatina com um granulador Glatt GPCG 3 (orifícios de 0,5 mm) a uma temperatura de entrada do ar de 65°C e de exaustão de 45°C e uma taxa de borrifamento de 12 g/min.

10

Exemplo 4

Cápsulas gelatinosas duras contendo preparações bacterianas

Uma mistura de 98% de preparação bacteriana, 1% de ácido ascórbico e 1% de inulina foi introduzida em cápsulas gelatinosas (tamanho 0).

15

Exemplo 5

Cápsulas gelatinosas duras contendo preparações bacterianas

Uma mistura contendo pelo menos uma preparação bacterina (contendo *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*) foi introduzida em cápsulas gelatinosas duras (tamanho 0).

20

A testagem do armazenamento e da estabilidade é realizada de

forma análoga a do exemplo 1. A embalagem B neste exemplo é um pacote com blisters de polímero orgânico/alumínio. Os resultados são mostrados na tabela 3.

Tabela 3

Parâmetros de testagem	Ínicio	<u>Condições de Armazenamento</u> <u>40°C/75%r.h.</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Embalagem A	
Culturas Probióticas [KBE]	$1,1 \times 10^{10}$	$2,8 \times 10^9$	$1,6 \times 10^9$
		Embalagem B	
Culturas Probióticas [KBE]	$1,1 \times 10^{10}$	-	$<1,0 \times 10^3$

5 Exemplo 6

Cápsula gelatinosa dura contendo uma preparação bacteriana

Uma mistura de uma preparação bacteriana (contendo *Lactobacillus* GG), celulose microcristalina e estearato de magnésio foi introduzida em cápsulas gelatinosas duras (tamanho 0).

10 A testagem do armazenamento e da estabilidade é realizada de forma análoga a do exemplo 1. Os resultados são mostrados na tabela 4.

Tabela 4

Parâmetros de testagem	Ínicio	<u>Condições de Armazenamento</u> <u>40°C/75%r.h.</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Embalagem A	
Culturas Probióticas [KBE]	$2,4 \times 10^{10}$	$1,2 \times 10^8$	$8,7 \times 10^7$

Exemplo 7

Pó contendo uma preparação bacteriana

15 O pó embalado contém uma preparação bacteriana (contendo *Lactobacillus* GG), maltodextrina, sorbitol e sacarose.

A testagem do armazenamento e da estabilidade é realizada de forma análoga a do exemplo 1. Os resultados são mostrados na tabela 5.

Tabela 5

Parâmetros de testagem	Íncio	<u>Condições de Armazenamento</u>	
		<u>40°C/75%r.h.</u>	
		13 semanas	26 semanas
		Embalagem A	
Culturas Probió- ticas [KBE]	$5,7 \times 10^9$	$4,3 \times 10^8$	$1,3 \times 10^9$

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a estabilização de uma forma sólida de administração farmacêutica contendo pelo menos uma cultura de microorganismos, caracterizado pelo fato de que a forma sólida de administração farmacêutica é introduzida em uma embalagem cujas paredes internas têm embutidos pelo menos um umectante conjuntamente com pelo menos um absorvente por pelo menos parte da área.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a forma sólida de administração farmacêutica seja um comprimido, uma drágea, uma cápsula, um produto granular, um supositório, um pélete ou um pó.

3. Método de acordo com as reivindicações 1 e/ou 2, caracterizado pelo fato de que a cultura de microorganismos presente seja de microorganismos probióticos.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que os microorganismos probióticos são lactobacilos, bifidobactérias ou estreptococos, preferencialmente *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*.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a embalagem contém um absorvente, um agente sicativo aglutinador de umidade por absorção física.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o agente sicativo seja uma peneira molecular ou sílica-gel.

7. Pacote contendo a embalagem como definida em uma ou mais reivindicações 1, 5 e 6 e uma forma sólida de administração farmacêutica como definida em uma ou mais das reivindicações de 1 a 4 contendo

pelo menos uma cultura de microorganismos.

8. Pacote de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a forma sólida de administração farmacêutica presente na embalagem seja dirigida à administração oral.

- 5 9. Pacote de acordo com as reivindicações 7 e/ou 8, caracterizado pelo fato de que a forma sólida de administração farmacêutica presente na embalagem contenha de 10^3 a 10^{12} , preferencialmente de 10^5 a 10^{11} e particularmente preferencialmente de 10^7 a 10^{10} microorganismos.

- 10 10. Pacote de acordo com uma ou mais das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que a forma de administração farmacêutica presente na embalagem contenha outros aditivos nutricionais relevantes, preferencialmente vitaminas, substâncias minerais, elementos traço, fibras alimentares, enzimas, extratos vegetais, proteínas, carboidratos e/ou gorduras.

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA ESTABILIZAÇÃO DE FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO MICROORGANISMOS".

5 A presente invenção refere-se a um método para a estabilização de formas sólidas de administração farmacêutica que contenham pelo menos uma espécie de microorganismo, e a um pacote contendo uma embalagem e uma forma sólida de administração farmacêutica que contenha pelo menos uma espécie de microorganismo.