

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 -354**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19937361**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**  
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/06580**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/12164**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> :

**A 61 K 9/34**

**A 61 K 35/74**

**A 61 P 31/04**

(71) Přihlašovatel:

**MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;**

(72) Původce:

**Bug Joachim, Darmstadt, DE;**

**Manneck Iris, Wiesbaden, DE;**

**Schmid Martina, Darmstadt, DE;**

(74) Zástupce:

**Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tableta obsahující alespoň jeden rod  
probiotických mikroorganismů a způsob její  
výroby**

(57) Anotace:

Tableta obsahující alespoň jeden rod probiotického mikroorganismu opatřená jako taková a/nebo v ní obsažený probiotický mikroorganismus alespoň jedním enterickým povlakem, má zvýšenou aktivitu probiotických mikroorganismů v lidském a/nebo ve zvířecím zažívacím traktu a tedy také zvýšený zdravotní účinek.

Tableta obsahující alespoň jeden rod probiotických mikroorganismů a způsob její výroby

#### Oblast techniky

Vynález se týká prostředku k orálnímu podávání obsahujícímu alespoň jeden rod probiotického mikroorganismu, přičemž sám prostředek pro orální podávání a/nebo mikroorganismus mají alespoň jeden enterický povlak a způsobu její výroby.

#### Dosavadní stav techniky

Mnozí lidé, zejména v ekonomicky a průmyslově vysoce rozvinutých zemích, si ztěžují často na občasné nebo chronické zažívací potíže způsobené poškozenou nebo oslabenou střevní flórou. "Nemoci společnosti žijící v nadbytku" jsou často způsobovány stresovými situacemi, zneužíváním léčiv nebo drog, následnými příznaky po léčení antibiotiky a také v mnoha případech špatnou výživou. Akutní a závažné příznaky mohou být léčeny dobře známými drogami, které mohou obsahovat nejenom vhodné léčivé účinné látky, ale také případné přírodní enzymy nebo specifické střevní mikroorganismy.

Avšak v případě chronických mírných poruch zažívacího traktu, nepovažovaných ani za nemoc, postačí obvyklá konzumace vhodných, vybraných potravin nebo dietních doplňujících prostředků, založených na probiotických mikroorganismech, často ke zmírnění nebo k odstranění příznaků způsobených zhoršenou nebo poškozenou střevní flórou. I v případě nedotčené nebo zdravé střevní flóry, může mít podávání probiotických mikroorganismů, obzvláště v kombinaci s antioxidanty imunostimulační účinek.

Z těchto důvodů se stávají stále populárnějšími jogurty

a produkty z kyselého mléka. Avšak většina těchto produktů, které jsou hodnotnou výživou a obsahují k tomu účelu vhodné probiotické mikroorganismy, jsou čerstvými produkty a lze je skladovat pouze za chlazení, a to ještě jen na několik dní.

Známy jsou produkty, obsahující vhodné probiotické mikroorganismy, ve formě monopreparátů. Takovým produktům však často v mnoha zemích chybí schválení jako potravy nebo potravinového doplňku, jelikož neobsahují žádné další nutričně-fyziologicky hodnotné látky, jako jsou minerály, tuky, vitaminy, uhlohydráty, proteiny, nestravitelné látky nebo stopové prvky.

Nadto průměrně pouze 10 % požitých probiotických mikroorganismů je schopno vyvinout svou zdravotní aktivitu v lidském nebo ve zvířecím zažívacím traktu. Proto je potřeba požit podstatně většího množství probiotických mikroorganismů, než je požadováno z lékařského hlediska k dosažení dostatečně velké aktivity těchto probiotických mikroorganismů v lidském a ve zvířecím zažívacím traktu a tedy dosažení zdravotního účinku.

Úkolem vynálezu proto je zvýšit aktivitu probiotických mikroorganismů v lidském a/nebo zvířecím zažívacím traktu a tedy také zvýšit jejich zdravotní účinek.

#### Podstata vynálezu

Tableta obsahující alespoň jeden rod probiotického mikroorganismu spočívá podle vynálezu v tom, že tableta sama a/nebo probiotický mikroorganismus mají alespoň jeden enterický povlak.

Jakkoliv je výhodným provedením vynálezu tableta s enterickým povlakem, může mít ještě další povlak, nebo prostředek podle vynálezu může mít formu kapsle, granule nebo prášku, přičemž se přednost dává tabletám s několika vrstvami.

Vhodné jako probiotické mikroorganismy jsou všechny mikroorganismy, které se samy o sobě vyskytují ve zdravém lidském nebo zvířecím zažívacím traktu a/nebo mají zdravotní účinek na zdravý, narušený nebo poškozený zažívací trakt. Například podporují probiotické mikroorganismy zažívání laktózy jedinců s nesnášenlivostí laktózy, nebo podporují rychlejší uzdravování z různých průjmových onemocnění. Výhodně jsou používány probiotickými mikroorganismy lactobacilli, bifidus bacteria nebo streptococci, Lactovacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, a/nebo Lactobacillus plantarum, který je zvláště výhodný.

Množství probiotického mikroorganismu v prostředku k orálnímu podávání podle vynálezu se volí tak, aby zaručovalo žádoucí zdravotní účinek. Prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu obsahuje  $10^3$  až  $10^{12}$ , s výhodou  $10^5$  až  $10^{11}$  a nejvýhodněji  $10^7$  až  $10^{10}$  probiotického mikroorganismu. K dosažení stability s ohledem na množství a aktivitu živých mikroorganismů obsahuje prostředek přídavné materiály, obzvláště nosiče, mající zabudované probiotické mikroorganismy mající s výhodou co nejmenší obsah vody. Hmotnostní obsah vody je s výhodou  $\leq 3\%$ , výhodněji  $\leq 0,1\%$  se zřetelem na hmotnost nosičového materiálu.

Podle vynálezu má prostředek k orálnímu podávání alespoň jeden enterický povlak. Ve výhodném provedení vynálezu má alespoň jeden povlak sestávající převážně ze šelaku nebo ze šelaku a z polyvinylpyrrolidonu.

Podle jiného výhodného provedení má prostředek k orálnímu podávání alespoň jeden povlak sestávající ze dvou vrstev, přičemž jednu vrstvu tvoří převážně hydroxypropylmethylcelulóza, methylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon a/nebo jednu vrstvu tvoří převážně šelak nebo šelak a polyvinylpyrrolidon.

Podle dalšího výhodného provedení má prostředek k orální-

mu podáváníí podle vynálezu alespoň jeden povlak tvořený alespoň dvěma vrstvami, přičemž vnitřní vrstva v blízkosti jádra sestává z hydroxypropylmethylcelulózy, z methylcelulózy a/nebo z polyvinylpyrrolidonu a jedna vnější vrstva vzdálená od jádra sestává v podstatě ze šelaku nebo ze šelaku a z polyvinylpyrrolidonu.

Prostředek k orálnímu podáváníí podle vynálezu obsahuje šelaku hmotnostně s výhodou 1 až 10 %, výhodněji 1,5 až 6 % a nejvýhodněji 2 až 3,5 % se zřetelem na hmotnost prostředku k orálnímu podáváníí jako celku.

V podstatě má být enterický povlak prostředku k orálnímu podáváníí podle vynálezu takový, aby úplně zakrýval probiotické mikroorganismy.

Jiný výhodný prostředek k orálnímu podáváníí podle vynálezu obsahuje probiotický mikroorganismus, který je sám opatřen enterickým povlakem. V takovém případě se probiotické mikroorganismy suší různými v oboru známými způsoby, načež se opatří alespoň jedním enterickým povlakem.

Vedle enterických povlaků mohou mít prostředky k orálnímu podáváníí podle vynálezu a/nebo probiotické mikroorganismy popřípadě jeden nebo několik přídavných povlaků. Tyto povlaky slouží k lepšímu ulpění enterických povlaků a/nebo dodávají prostředku lepší vůni, stálost a/nebo optický vzhled.

Povlaky mohou být nanášeny ve formě vodného nebo organického roztoku. Prostředek k orálnímu podáváníí podle vynálezu je s výhodou opatřen první povlakem, první nebo vnitřní vrstvou u jádra z organického roztoku, jelikož probiotické mikroorganismy jsou často vysoce choulostivé na vlhkost. Je obzvláště výhodné provést povlak nebo povlaky nebo vrstvy z alkoholického roztoku, povlékacích materiálů.

V jiném výhodném provedení obsahuje prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu další přísady zajímavé z nutričního hlediska přídatně k probiotickým mikroorganismům. S výhodou obsahuje vitaminy, minerály, stopové prvky, nestravitelné látky, enzymy, rostlinné extrakty, proteiny, uhlohydráty a/nebo tuky. Pokud obsahuje prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu nutriční přísady, jako jsou proteiny, které jsou podléhají zažívacímu procesu již v žaludku, je důležité, aby nebyly tyto nutriční přísady úplně zakryty enterickým povlakem.

V závislosti na použitých přísadách, významných z nutričního hlediska, může být nutno začlenit každý z těchto povlaků a probiotických mikroorganismů v prostředku k orálnímu podávání podle vynálezu tak, aby nepřišly do vzájemného styku. Ve výhodném provedení se toho dosahuje začleněním nutričně významné přísady a/nebo mikroorganismu v různých vrstvách vícevrstvé tablety.

Výhodnými vitaminy jsou vitamin A ( $\beta$ -karotén), vitamin C a vitamin E, komplex B-vitaminů a/nebo vitamin K. Obzvláště významnými jsou vitamin A, vitamin C a/nebo vitamin E. Zpravidla závisí množství těchto vitaminů na minimální doporučené dávce příslušného vitaminu, tato množství se však mohou zvýšit v průměru na 50 až 200 %. Výhodným obsahem vitaminu C je 50 až 300 mg, vitaminu E 10 až 50 mg, vitaminu A  $\leq 1,5$  mg a komplexu B-vitaminů 10  $\mu$ g až 20 mg.

Výhodnými minerály jsou jedlé anorganické nebo organické soli sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku, zinku a/nebo železa, s výhodou ve formě uhličitanů, hydrogenuhličitanů, fosfátů, hydrogenfosfátů, sulfátů, hydrogensulfátů, chloridů, fluoridů, citrátů a/nebo laktátů. Množství minerálů v poměru k celkové hmotnosti prostředků k orálnímu podávání podle vynálezu je s výhodou 20 až 40 %. Prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu obsahuje zpravidla křemík, chrom, mangan, jod, molybden, selen a/nebo měď jako stopové prvky.

Prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu obsahuje s výhodou sojové, kukuřičné, pšeničné otruby a/nebo obilní šrot jako nestrávitelnou část, přičemž sojové otruby jsou obzvlášť výhodné. Množství nestrávitelné složky je s výhodou 2 až 50 % se zřetelem na prostředek k orálnímu podávání jako celek.

Výhodnými enzymy nebo koenzymy jsou lipázy a/nebo proteázy a koenzym Q, superoxidová dismutáza a/nebo glutathionperoxidáza, které podporují funkci žaludku a/nebo střev a/nebo metabolismus. Mohou být jako takové začleněny ve známých množstvích a ve známé formě.

Kromě toho obsahuje prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu další probiotické látky, s výhodou oligofruktózu a/nebo jiné eligocukry.

Rostlinnými extrakty jsou s výhodou suché extrakty z Echinaceae, bioflavonoidů, polyfenolů, fytoestrogenu a/nebo saponinů.

Prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu obsahuje s výhodou sojový protein a/nebo protein syrovátky jako proteiny a/nebo tuky, které obsahují polynenasycené mastné kyseliny.

V závislosti na příslušném provedení může prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu obsahovat také běžné adjuvanty a přísady. Volba adjuvantů a přísad závisí na potravinových předpisech v každé zemi, kde má být prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu použit. Zejména na svém povlaku obsahuje prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu s výhodou změkčovač jako je glycerol, Miglyol, tavený vosk a/nebo acetylované monoglyceridy jako přídatné adjuvanty.

Jako adjuvantů a/nebo aditivů se v tabletách, vícevrstevných tabletách, povlečených tabletách podle vynálezu používá

škrobu (například kukuřičného škrobu), mastku, mikrokrystalické celulózy, laktózy, vysoce dispergovaného oxidu křemičitého, polyvinylpyrrolidonu a/nebo celulóзовého prášku. Dalšími složkami mohou být mannitol, sorbitol, xylitol, glukóza, sacharóza, fruktóza, maltóza, dextróza, maltodextrin a/nebo kaolin a/nebo deriváty celulózy, jako je methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a/nebo hydroxypropylmethylcelulóza a/nebo uhličitan vápenatý, stearát vápenatý, hořečnatý a/nebo glycerolstearát jako pojiva nebo protilepivých činidel. Kromě toho může prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu obsahovat také barviva, ochucovadla a/nebo aromatické látky i mazadla, antioxydanty a/nebo stabilizátory. Množství těchto základních látek závisí jednak na požadovaném obsahu probiotických mikroorganismů, vitaminů, enzymů, nestavitelných látek, jednak na kritériích mechanicko-fyzikálních vlastností prostředku k orálnímu podávání podle vynálezu, jako je tvrdost, soudržnost, velikost, barva a/nebo tvar.

Prostředek k orálnímu podávání podle vynálezu je možno vyrábět způsoby dobře známými v oboru, které popsali například H. Sucker, P. Fuchs a P. Speisser, ("Pharmazeutische Technologie" Stuttgart 1978) nebo K.H. Farmer, K.H. Frömming a C. Führer ("Pharmazeutische Technologie" Stuttgart 1986).

Vynález se týká také způsobu výroby prostředku k orálnímu podávání podle vynálezu, který je opatřen povlakem nanášeným z vodného roztoku a/nebo z organického roztoku, s výhodou z organického roztoku a výhodněji z alkoholického roztoku.

Povlaky se mohou nanášet obvyklými způsoby běžnými v oboru, například pro povlékáním tablet nástřikem roztoků, disperzí nebo suspenzí nebo jinými způsoby povlékání.

Prostředky k orálnímu podávání podle vynálezu jsou výhodné v tom, že je potřeba jen podstatně menšího množství probiotických mikroorganismů k dosažení žádoucího léčivého působení.

Proto mohou být vyráběny levněji.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna vyždy hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Směs 65 % bakteriového preparátu, 6 % mikrokryсталické celulózy, 20 % trikalciumpfosfátu, 2 % glycerylpalmitostearátu, 0,6 % stearátu hořečnatého a 6,4 % desintegrantu se spojí se směsí vitaminů a minerálů v excentrovém lisu E1 (produkt společnosti Fette Company nebo KS Killian Company) k vytvoření podlouhlých tablet s jádrem o hmotnosti 1,35 g a o rozměrech 20,0 x 8,8 x 7,0 mm. K vytvoření enterického povlaku se napřed v alkoholu rozpustí za míchání šelak a po vyčeření roztoku se přidá Miglyol a v míchání se pokračuje 15 minut. Tento roztok se nastříkne na tablety tryskou Schlick. Parametry procesu se volí tak, aby bylo dosaženo homogenního povlaku. Množství šelaku je 2,1 % se zřetelem na hmotnost jádra, což odpovídá 4,5 mg na cm<sup>2</sup> povrchu tablety.

##### Příklad 2

Směs 10 % bakteriového preparátu, 3 % laktózy, 48,4 % mikrokryсталické celulózy, 2 % glycerylpalmitostearátu, 0,6 % stearátu hořečnatého a 6,0 % desintegrantu se spojí se směsí vitaminů a minerálů v rotačním peletizačním stroji (produkt společnosti Manesty Company) k vytvoření tablet vejcovitého tvaru s hmotností jádra 1,0 g a o rozměrech 18,0 x 8,8 x 7,2 mm. Na povrch se nanese film hydroxypropylmethylcelulózy nástřikem ethanolového roztoku. Množství hydroxypropylmethylcelulózy je 0,8 % se zřetelem na hmotnost jádra, což odpovídá 1,4 mg na cm<sup>2</sup> povrchu tablety. Pak se také nástřikem ethanolového roz-

toku nanese na první vrstvu hydroxypropylmethylelulózy další povlak sestávající ze šelaku, polyvinylpyrrolidonu a acetylovaných monoglyceridů. Množství šelaku je 0,25 až 0,35 % se zřetelem na hmotnost jádra, což odpovídá 4,5 až 6,3 mg/cm<sup>2</sup> povrchu tablety. Množství jak acetylovaných monoglyceridů tak polyvinylpyrrolidonu je 14,2 % se zřetelem na použité množství šelaku.

### Příklad 3

Směs 65 % bakteriového preparátu, 6 % mikrokryсталické celulózy, 20 % trikalciumpfosfátu, 2 % glycerylpalmitostearátu, 0,6 % stearátu hořečnatého a 6,4 % desintegrantu se spojí se směsí vitaminů a minerálů v rotačním peletizačním stroji (produkt společnosti Hata Company) k vytvoření tablet vejcovitého tvaru s hmotností jádra 1,35 g a o rozměrech 21,0 x 10,0 x 8,0 mm. Na povrch se nanese film hydroxypropylmethylelulózy a glycerolu nebo Miglyolu nástřikem ethanolového roztoku. Množství hydroxypropylmethylelulózy je 0,8 % se zřetelem na hmotnost jádra, což odpovídá 1,48 mg na cm<sup>2</sup> povrchu tablety. Množství glycerolu nebo Miglyolu je 10 % se zřetelem na množství použité hydroxypropylmethylelulózy. Podobně jako nástřik ethanolového roztoku se nanese na první vrstvu hydroxypropylmethylelulózy další enterický povlak sestávající ze šelaku, polyvinylpyrrolidonu a acetylovaných monoglyceridů. Množství povlečeného šelaku je 0,3 až 0,5 % se zřetelem na hmotnost jádra, což odpovídá 4,1 až 6,8 mg/cm<sup>2</sup> povrchu tablety. Množství jak acetylovaných monoglyceridů a tak polyvinylpyrrolidonu je 14,2 % se zřetelem na používané množství šelaku.

### Průmyslová využitelnost

Probiotické mikroorganismy k výrobě farmaceutických prostředků pro ošetřování zažívacího traktu lidí a/nebo zvířat.

29.01.02

2002-294

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Tableta obsahující alespoň jeden rod probiotického mikroorganismu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tableta sama a/nebo probiotický mikroorganismus má alespoň jeden enterický povlak.
2. Tableta podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je vícevrstvou tabletou.
3. Tableta podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že probiotickým mikroorganismem jsou lactobacily bifidus bacteria nebo streptokokky, s výhodou Lactovacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum, a/nebo Lactobacillus plantarum.
4. Tableta podle nároku 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje  $10^3$  až  $10^{12}$ , s výhodou  $10^5$  až  $10^{11}$ , výhodněji  $10^5$  až  $10^{10}$  probiotického mikroorganismu.
5. Tableta podle nároku 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že enterický povlak sestává převážně ze šelaku nebo šelaku a polyvinylpyrrolidonu.
6. Tableta podle nároku 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že povlak sestává alespoň ze dvou vrstev, jedné vrstvy tvořené hydroxypropylmethylelulózou, methylelulózou a/nebo polyvinylpyrrolidonem a/nebo z jedné vrstvy tvořené převážně šelakem nebo šelakem a polyvinylpyrrolidonem.
7. Tableta podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má alespoň dva povlaky kde jeden je na druhém, přičemž vnitřní vrstva v blízkosti jádra sestává v podstatě z hydroxypropylmethylelulózy, z methylelulózy a/nebo z polyvinylpyrrolidonu a druhou vnější vrstvu vzdálenou od jádra, tvoří v podstatě šelak nebo šelak a polyvinylpyrrolidon.

29.01.02

8. Tableta podle nároku 5 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství šelaku je 1 až 10 %, s výhodou 1,5 až 6% a výhodněji 2 až 3,5 % se zřetelem na hmotnost prostředku jako celku.

9. Tableta podle nároku 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje další přísady zajímavé z nutričního hlediska, s výhodou vitaminy, minerály, stopové prvky, nestavitelné látky, rostlinné extrakty, proteiny, uhlohydráty a/nebo tuky.

10. Tableta podle nároku 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přídatné adjuvanty obzvláště ve svém povlaku, s výhodou změkčovadla, výhodněji glycerol, Miglyol, vosk a/nebo acetylované monoglyceridy.

11. Způsob výroby tablety k orálnímu podávání, podle nároku 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se povlak nanáší z vodného nebo z organického roztoku, s výhodou z organického roztoku a především z alkoholového roztoku.