

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 243907 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **435720**

(22) Data zgłoszenia: **2020.10.16**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.04.19 BUP 16/2022**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.10.30 WUP 44/2023**

(51) MKP:

A61K 35/745 (2015.01)

A61K 35/747 (2015.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 36/537 (2006.01)

A61K 36/886 (2006.01)

A23L 33/105 (2016.01)

A23L 33/135 (2016.01)

A61P 1/02 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE,
Lublin, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ANNA MALM, Lublin, PL

EWA POLESZAK, Lublin, PL

JAN SOBCZYŃSKI, Lublin, PL

IZABELA KORONA-GŁOWNIAK, Lublin, PL

TOMASZ DZIURZYŃSKI, Żołyń, PL

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Anna Bełz, Lublin, PL

(54) Tytuł:

Preparat ziołowo-probiotyczny i jego zastosowanie

PL 243907 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest preparat ziołowo probiotyczny, który stanowi kompozycja szczepów probiotycznych z protoplazmą roślinną oraz jego zastosowanie.

W związku z coraz częściej występującymi problemami w obrębie jamy ustnej, zwłaszcza u osób o osłabionej odporności lub osób z aparatem ortodontycznym czy protezą zębową, gdzie dochodzi do częstych podrażnień błony śluzowej przez stałe elementy urządzenia, poszukiwane są preparaty, które pomogą będą w szybkim gojeniu się urazów i zapobiegać powstawaniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych.

W związku z tą rosnącą potrzebą poszukuje się preparatów, które wywierałyby korzystny wpływ na układ naturalnej flory bakteryjnej w jamie ustnej.

Znane jest z opisu zgłoszenia patentowego CN108159291 (A) połączenie wyciągów ziołowych z *Rhizoma Imperatae*, *Kukurydza*, *Survival*, *Angelica*, *Poria*, *Cyathula*, *Resweratrol*, *Hemophyta*, *Wiciokrzew* ze szczepami bakterii probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus* spp., w tym *L. rhamnosus* oraz *Bifidobacterium* spp., w tym *B. longum*.

Znane jest z opisu zgłoszenia patentowego TW201909908 (A) zastosowanie kompozycji szczepów probiotycznych do leczenia chorób skóry i układu pokarmowego.

Z opisu zgłoszenia patentowego CN109730941 (A) znana jest kompozycja szczepów probiotycznych z protoplazmą roślinną z wybranych gatunków roślin i jej wykorzystanie do produkcji lotionu do mycia skóry.

Znana jest publikacja „Hoffmann A, Daniels R. Ultra-fast disintegrating ODTs comprising diable probiotic bacteria HPMC as a mucoadhesive. European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 139 (2019) 240–245” opisująca tabletki ODT z bakteriami probiotycznymi, szybko rozpadające się w jamie ustnej z dodatkiem polimeru mukoadhezyjnego.

Znane są również preparaty probiotyczne składające się z inuliny i szczepów *Saccharomyces boulardii* i *Lactobacillus rhamnosus* GG opisane w wynalazku PL 220 647 B1. Rozwiązanie obejmuje również zastosowanie preparatu probiotycznego do wytwarzania leku, suplementu diety lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, użytecznego korzystnie w zapobieganiu i leczeniu chorób przewodu pokarmowego będących wynikiem nieprawidłowej flory jelitowej, a także leczeniu i zapobieganiu ostrej biegunki infekcyjnej.

Ekstrakty roślinne stosowane są jako substancje aktywne i suplementy diety. Mogą mieć postać płynną, stałą i półstałą. Ekstrakty – wyciągi roślinne uzyskuje się z całej rośliny lub z jej poszczególnych części. Najczęściej do tego celu wykorzystuje się alkohol lub wodę. W procesie ekstrakcji jako rozpuszczalnik wykorzystuje się również oleje roślinne. Ekstrakty stałe (suche) są otrzymywane przez odparowanie rozpuszczalnika użytego do ich wytworzenia.

Celem wynalazku jest opracowanie preparatu stanowiącego kompozycję probiotyczno-ziołową z ekstraktem roślinnym lub mieszaniną ekstraktów roślinnych, o działaniu bakteriostatycznym na drobnoustroje, który wywiera korzystny wpływ na układ naturalnej flory bakteryjnej w jamie ustnej i wykazuje działanie modulujące na florę bakteryjną jamy ustnej.

Preparat według wynalazku stanowi połączenie co najmniej dwóch wyselekcjonowanych kultur bakterii probiotycznych z rodzaju kompozycji co najmniej dwóch szczepów bakterii z grupy obejmującej *Lactiplantibacillus plantarum*, *Lacticaseibacillus rhamnosus* oraz *Bifidobacterium longum*, stanowiących żywe mikroorganizmy odwodnione w procesie suszenia sublimacyjnego, z ekstraktem roślinnym z liści szalwii i/albo liści melisy, i/albo kwiatostanu rumianku, i/albo ziela tymianku, i/albo ziela aloesu, i/albo korzenia prawoślazu oraz z co najmniej jedną substancją pomocniczą, gdzie szczepy bakterii występują w ilości 10 do 30%, zaś ekstrakt roślinny 1–10, a substancje pomocnicze w ilości 60 do 90% preparatu, przy czym preparat ma postać tabletki rozpadającej się w jamie ustnej w krótkim czasie.

Tabletka korzystnie ma czas rozpadu krótszy niż 3 minuty.

Preparat korzystnie zawiera substancję smarującą zawierającą stearynian magnezu 0,5 do 1%.

Preparat korzystnie zawiera środek wypełniający korzystnie mannitol, ksylitol, laktozę, celulozę mikrokryształiczną, bezwodny dwuzasadowy fosforan wapnia lub ich mieszaninę w ilości od 15 do 75%.

Preparat korzystnie zawiera kroskarmelozę sodową, skrobię lub poliwinylpirolidon poprzecznie sieciowany korzystnie w ilości od 3 do 12%.

Preparat korzystnie zawiera substancje wiążące korzystnie poliwinylpirolidon, octan poliwinylu w ilości do 10%.

Preparat korzystnie zawiera substancję poślizgową w postaci krzemionki koloidalnej korzystnie w ilości od 0,1 do 2%.

Preparat korzystnie zawiera aromaty smakowe, słodzące i zapachowe w ilości od 0,1 do 5%.

Preparat ziołowo-probiotyczny o składzie według wynalazku opisany wyżej do zastosowania jako suplement diety lub środek spożywczy w postaci tabletek.

Preparat o składzie według wynalazku opisany wyżej do zastosowania w leczeniu chorób jamy ustnej powstałych w wyniku nieprawidłowej flory bakteryjnej.

Ekstrakty roślinne stanowią etanolowe, wodne lub etanolowo-wodne wyciągi z roślin leczniczych uzyskanych znaną metodą ekstrakcji. Ekstrakty roślinne stosowane w preparacie charakteryzują się niską zawartością rozpuszczalnika.

Bakterie probiotyczne z rodzaju *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. stanowią żywe, odwodnione w procesie suszenia sublimacyjnego, mikroorganizmy należące do probiotyków.

Połączenie wyselekcjonowanych kultur bakterii probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus* spp. oraz *Bifidobacterium* spp. z suchym ekstraktem z roślin leczniczych pozwala uzyskać preparat wspomagający leczenie chorób jamy ustnej o podłożu infekcyjnym oraz wywołujący efekt probiotyczny.

Przedmiotem wynalazku jest również zastosowanie preparatu ziołowo-probiotycznego w zapobieganiu i leczeniu chorób jamy ustnej oraz jako suplementu diety lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Nieoczekiwanie okazało się, że połączenie wyselekcjonowanych kultur bakterii probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus* spp. oraz *Bifidobacterium* spp. z suchym ekstraktem z roślin leczniczych jak ekstrakt z liści szalwii i/lub liści melisy, i/lub kwiatostanu rumianku, i/lub ziela tymianku, i/lub ziela aloesu, i/lub korzenia prawoślazu pozwoliło uzyskać preparat o korzystnym działaniu na układ naturalnej flory bakteryjnej w jamie ustnej. Zastosowane w wynalazku probiotyki stanowią istotne składniki przeciwdziałające i wspomagające leczenie chorób jamy ustnej o podłożu infekcyjnym.

W celu uzyskania efektu probiotycznego niezbędne jest zastosowanie minimalnej liczby jednostek tworzących kolonie (colony forming units, CFU) na dawkę probiotyku. Dawki stosowane w badaniach interwencyjnych (w celach leczniczych lub profilaktycznych) są bardzo zróżnicowane. Uważa się jednak, że minimalna dawka terapeutyczna wynosi od 10^6 – 10^9 do 10^8 – 10^{10} CFU/dziennie. Stwierdzono, że codzienne wzbogacenie diety w 10^9 – 10^{12} komórek bakterii probiotycznych już po kilku tygodniach stosowania może spowodować wzrost liczby komórek NK w surowicy krwi, zwiększyć aktywność makrofagów i limfocytów.

W badaniach *in vitro* potwierdzono działanie przeciwdrobnoustrojowe stosowanych ekstraktów (Tab. 1). W badaniach użyto szczepy wzorcowe z kolekcji ATCC (American Type Culture Collection), które należą do gatunków odpowiedzialnych za stany chorobowe jamy ustnej: *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277, *Prevotella intermedia* ATCC 25611, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC 33384, *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586 i *Candida albicans* ATCC 10231 oraz gatunków probiotycznych *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 i *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103.

Tabela 1

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa wybranych etanolowych ekstraktów roślinnych

Drobnoustroje	MIC (mg/ml)				
	Ziele tymianku	Liść szalwii	Kwiatostan rumianku	Liść melisy	Korzeń prawoślazu
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	0,156	0,078	2,5	1,25	1,25
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	0,625	2,5	2,5	2,5	2,5
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	2,5	5	5	20	2,5
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 33384	1,25	5	5	20	2,5
<i>P. acnes</i> ATCC 11827	1,25	2,5	10	5	5
<i>S. mutans</i> ATCC 25175	1,25	2,5	10	10	10
<i>L. acidophilus</i> ATCC 4356	1,25	2,5	10	10	10
<i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103	5	20	>20	>20	>20
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	1,25	5	5	10	5

MIC – minimal inhibitory concentration – najmniejsze stężenie hamujące wzrost bakterii/grzybów

Zastosowane w wynalazku ekstrakty roślinne wywierają działanie bakteriostatyczne na drobnoustroje chorobotwórcze jamy ustnej, natomiast w stosowanych stężeniach nie wywierają negatywnego działania na wzrost bakterii probiotycznych. Dodatkowo, ekstrakty roślinne mogą wywierać dodatkowe działanie w obrębie jamy ustnej, tj. działanie p-zapalne, ściągające, immunomodulujące. Probiotyk według wynalazku zawierający szczepy bakterii w połączeniu z ekstraktami roślinnymi wywiera korzystny wpływ na układ naturalnej flory bakteryjnej w jamie ustnej. Wykazano, że stosowanie probiotyków w jamie ustnej pozwala ograniczyć wzrost płytki nazębnej i ograniczyć objawy chorób dziąseł. Pojedyncze ekstrakty wchodzące w skład preparatu są stosowane do profilaktyki i leczenia stanów zapalnych jamy ustnej. Preparaty z szałwii są zalecane do płukania przy stanach zapalnych gardła, jamy ustnej i dziąseł [ESCOP 1996. *Salviae folium (Sage leaf)*. *Monographs on the medicinal use of plant drugs*. Exter, UK: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; 1997 oraz Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Zanjani HA. *Herbs In dentistry*. *Int Dent J* 2011, 61: 287–296]. Składniki bioaktywne w koszyczku rumianku mają działanie przeciwzapalne i są stosowane w profilaktyce chorób przyzębia i dziąseł [Srivastava JK, Pandey M, Gupta S. *Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity*. *Life Sci* 2009, 85: 663–669 oraz Nissen HP, Blitz H, Kreyel HW. *Prolifometrie, eine method zur beurteilung der therapeutischen wirksamkeit kon Kamillosan-Salbe*. *Z Hautkr* 1988, 63:184–190]. Tymianek jest stosowany do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej, w tym chronicznej kandydozy oraz halitozy [Weiss RF. *Herbal medicine*. Gothenburg, Sweden: Ab Arcanum and Beaconsfield, UK: Beaconsfield Publishers Ltd; 1988, 208–209]. Korzeń prawoślazu jest stosowany w tradycyjnej medycynie jako substancja przeciwzapalna do stosowania w jamie ustnej. Publikowane są również wyniki badań wskazujące na aktywność przeciwdrobnoustrojową ekstraktu z korzenia prawoślazu przeciwko patogenom odpowiedzialnym za rozwój zapalenia przyzębia i dziąseł [Weiss RF. *Herbal medicine*. Gothenburg, Sweden: Ab Arcanum and Beaconsfield, UK: Beaconsfield Publishers Ltd; 1988, 208–209 oraz lauk L, Lo Bue AM, Milazzo I, et al. *Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria*. *Phytother Res* 2003, 17, 599–604]. Substancje czynne zawarte w ekstraktach z melisy mają udokumentowane działanie przeciwzapalne na śluzówkę jamy ustnej i gardła oraz aktywność przeciwbakteryjną przeciwko periodontopatogenom [Ramakrishna Y, Goda H, Baliga MS, et al. *Decreasing cariogenic bacteria with natural, alternative prevention therapy utilizing phytochemistry (plant extracts)*. *J Clin Pediatr Dent* 2011, 36:55–63].

Zastosowane w wynalazku probiotyki stanowią istotne składniki przeciwdziałające i wspomagające leczenie chorób jamy ustnej o podłożu infekcyjnym, np. próchnicy, paradontozy i halitozy [Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Zanjani HA. *Herbs In dentistry*. *Int Dent J* 2011, 61: 287–296].

Ekstrakty, które stosuje się do preparatu charakteryzują się następującymi wskaźnikami:

- liście szałwii – DER na poziomie 4 : 1
- liście melisy – DER na poziomie 4–7 : 1
- kwiatostan rumianku – DER na poziomie 4 : 1
- ziele tymianku – DER na poziomie 4–5 : 1
- korzenia prawoślazu – DER na poziomie 4–5 : 1

Do przedmiotowego preparatu można wykorzystać także ekstrakty z innych roślin o porównywalnej zawartości substancji aktywnych w celu zwiększenia aktywności przeciwdrobnoustrojowej preparatu. Preparat według wynalazku może stanowić skuteczną alternatywę względem stosowanych substancji chemicznych, np. antybiotyków, w leczeniu ostrych stanów zapalnych jamy ustnej, przy czym przeciwnie niż stosowane leki nie wywołuje on skutków ubocznych.

Wynalazek stanowiący połączenie kultur bakterii probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus* spp. oraz *Bifidobacterium* spp. z suchym ekstraktem z roślin leczniczych wykazuje korzystne działanie na układ naturalnej flory bakteryjnej w jamie ustnej.

Preparat korzystnie ma postać tabletek rozpadających się w jamie ustnej (ang. orally disintegrating tablet, ODT). Są to tabletki niepowlekanie, które po umieszczeniu w ustach ulegają szybkiemu rozpadowi w ślinie przed połknięciem. Tabletki o krótkim czasie rozpadu są korzystne dla pacjenta ze względu na wygodne stosowanie bez konieczności popijania wodą, możliwość stosowania przez pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych. Stosowanie tabletek rozpadających się w jamie ustnej nie wymaga od pacjenta umiejętności żucia. W porównaniu z innymi postaciami leku, forma ta nie wymaga dłuższego przebywania w jamie ustnej lub wody do rozpuszczenia leku (jak tabletki do przygotowania roztworu). Wykazano, iż postać tabletki zapewnia wysoką stabilność probiotyku, a tabletkowanie nie zmniejsza żywotności zastosowanych szczepów probiotycznych.

W wynalazku zastosowano substancje pomocnicze, które zapewniają warunki do produkcji tabletek rozpadających się w jamie ustnej i przechowywania preparatu oraz uzyskanie jak najkorzystniejszego

smaku i jak najdłuższego terminu przydatności do spożycia. Substancje pomocnicze obejmują stearynian magnezu jako środek smarujący, mannitol, ksylitol, laktozę i celulozę mikrokrystaliczną jako substancje wypełniające, kroskarmelozę sodową, poliwinylpirolidon poprzecznie sieciowany jako substancje rozsadzające, poliwinylpirolidon jako substancję wiążącą, krzemionkę koloidalną jako substancję poślizgową oraz aromaty smakowe i zapachowe. W szczególności preparat zawiera suszone rozpyłowo gotowe połączenia substancji pomocniczych przeznaczone do tabletkowania, wymienione w poniższych przykładach. Mieszanki substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT zawierają substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające, poślizgowe, etc. Przykładowe mieszanki substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT stosowane w technologii tabletek ODT obejmują: Ludiflash (połączenie mannitolu – 90%, krospowidonu – 5%, octanu poliwinylu – 5%), Prosolv ODT (połączenie celulozy mikrokrystalicznej, mannitolu, fruktozy, krzemionki koloidalnej, krospowidonu), Pearlitol Flash (połączenie skrobi kukurydzianej i mannitolu), F-Melt typ C (mieszanka mannitolu – 65%, ksylitolu – 5%, bezwodnego dwuzasadowego fosforanu wapnia – 4%, krospowidonu – 8%, celulozy mikrokrystalicznej – 18%), F-Melt typ M (mieszanka mannitolu, ksylitolu, glinokrzemianu magnezowego, krospowidonu i celulozy mikrokrystalicznej), Starlac (połączenie laktozy jednowodnej – 85% i skrobi kukurydzianej – 15%). Zastosowanie mieszanin substancji pomocniczych służących do otrzymania tabletek ODT, w szczególności zawierających mannitol pozwala na uzyskanie wymaganego przez Farmakopeę Europejską czasu rozpadu na poziomie 3 minut, dodatkowo poprawia smak tabletek. Szczególnie korzystne okazało się zastosowanie jako mieszanin substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT produktu Ludiflash oraz produktu F-Melt typ C.

Wynalazek bliżej objaśniają poniższe przykłady receptur przypadające na jedną dawkę terapeutyczną w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej.

Przykład I

Otrzymano preparat mający postać tabletki o następującym składzie:

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	30%
Ekstrakt z liści szalwii	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanka pozostałych substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	62,3%
Suma	100%

Przykład II

Substancja	/tabl
Probiotyk <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	30%
Ekstrakt liści melisy	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanka pozostałych substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	62,3%
Suma	100%

Przykład III

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	30%
Ekstrakt z korzenia prawoślazu	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanka substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	62,3%
Suma	100%

Przykład IV

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Bifidobacterium longum</i>	30%
Ekstrakt z ziela tymianku	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	62,3%
Suma	100%

Przykład V

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	30%
Ekstrakt z liści szalwii i ekstrakt z kwiatostanu rumianku (1:1)	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	62,3%
Suma	100%

Przykład VI

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	30%
Ekstrakt z liści szalwii i ekstrakt z liści melisy (1:1)	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C F	62,3%
Suma	100%

Przykład VII

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1)	30%
Ekstrakt z liści szalwii i ekstrakt z korzenia prawoślazu (1:1)	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	62,3%
Suma	100%

Przykład VIII

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	30%
Ekstrakt z liści szalwii i ekstrakt z ziela tymianku (1:1)	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	62,3%
Suma	100%

Otrzymane tabletki z Przykładów I–IX rozpuszczały się w czasie około 2 minut.

Przykład IX

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	21%
Ekstrakt z liści szalwii	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	71,3%
Suma	100%

Przykład X

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	21%
Ekstrakt z kwiatostanu rumianku	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	71,3%
Suma	100%

Przykład XI

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	21%
Ekstrakt z liści melisy	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	71,3%
Suma	100%

Przykład XII

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	21%
Ekstrakt z ziela tymianku	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	71,3%
Suma	100%

Przykład XIII

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	21%
Ekstrakt z liści szalwii i ekstrakt z liści melisy (1:1)	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash lub F-Melt typ C	71,3%
Suma	100%

Przykład XIV

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1)	21%
Ekstrakt z liści szafwii i ekstrakt z korzenia prawoślazu (1:1)	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	71,3%
Suma	100%

Przykład XV

Substancja	/tabl
Probiotyk: <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (1:1:1)	21%
Ekstrakt z liści szafwii i ekstrakt z ziela tymianku (1:1)	6,7%
Stearynian magnezu	1%
Mieszanina substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT Ludiflash alternatywnie zastosowano F-Melt typ C	71,3%
Suma	100%

Otrzymane tabletki z Przykładów X–XVIII rozpuszczały się w czasie około 2 minut.

Masę do tabletkowania w powyższych przykładach przygotowuje się w mieszalniku do proszków w trzech etapach poprzez 1) wymieszanie ekstraktu roślinnego z mieszaniną substancji pomocniczych służących do otrzymania tabletek ODT 2) dodanie stearynianu magnezu i probiotyku 3) mieszanie proszku do tabletkowania przez 30 min. Wykorzystuje się w szczególności następujące mieszaniny substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT: Ludiflash, F-Melt typ M, Melt typ C. Tabletkowanie przeprowadza się w tabletkarce rotacyjnej lub ekscentrycznej z siłą nacisku 200–1000 N.

W przykładach wynalazku zastosowano substancje pomocnicze, które zapewniają warunki do produkcji tabletek rozpadających się w jamie ustnej i przechowywania preparatu oraz uzyskanie jak najkorzystniejszego smaku i jak najdłuższego terminu przydatności do spożycia. Substancje pomocnicze obejmują stearynian magnezu jako środek smarujący, mannitol, ksylitol, laktozę i celulozę mikrokrystaliczną jako substancje wypełniające, kroskarmelozę sodową, poliwinylpirolidon poprzecznie sieciowany jako substancje rozsadzające, poliwinylpirolidon jako substancję wiążącą, krzemionkę koloidalną jako substancję poślizgową oraz aromaty smakowe i zapachowe. Preparat opisany w powyższych przykładach zawierał suszone rozpyłowo gotowe połączenia substancji pomocniczych przeznaczone do tabletkowania. Mieszaniny substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT zawierają w szczególności substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające, poślizgowe. Przykładowe mieszaniny substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT stosowane w technologii tabletek ODT według wynalazku to: Ludiflash (połączenie mannitolu – 90%, krospowidonu – 5%, octanu poliwinylu – 5%), Prosolv ODT (połączenie celulozy mikrokrystalicznej, mannitolu, fruktozy, krzemionki koloidalnej, krospowidonu), Pearlitol Flash (połączenie skrobi kukurydzianej i mannitolu), F-Melt typ C (mieszanina mannitolu – 65%, ksylitolu – 5%, bezwodnego dwuzasadowego fosforanu wapnia – 4%, krospowidonu – 8%, celulozy mikrokrystalicznej – 18%), F-Melt typ M (mieszanina mannitolu, ksylitolu, glinokrzemianu magnezowego, krospowidonu i celulozy mikrokrystalicznej), Starlac (połączenie laktozy jednowodnej – 85% i skrobi kukurydzianej – 15%). Zastosowanie mieszanin substancji pomocniczych służących do otrzymania tabletek ODT, w szczególności zawierających mannitol pozwala na uzyskanie wymaganego przez Farmakopeę Europejską czasu rozpadu na poziomie do 3 minut, dodatkowo poprawia smak tabletek. Szczególnie korzystne okazało się zastosowanie jako mieszanin substancji pomocniczych służące do otrzymania tabletek ODT produktu Ludiflash oraz produktu F-Melt typ C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Preparat ziołowo-probiotyczny, zawierający bakterie szczepów z rodzaju *Lactobacillus* spp. lub *Bifidobacterium* spp. oraz ekstrakty ziołowe, **znamienny tym**, że stanowi kompozycję co najmniej dwóch szczepów bakterii z grupy obejmującej *Lactiplantibacillus plantarum*, *Lacticaeibacillus rhamnosus* oraz *Bifidobacterium longum*, stanowiących żywe mikroorganizmy odwodnione w procesie suszenia sublimacyjnego, z ekstraktem roślinnym z liści szałwii i/albo liści melisy, i/albo kwiatostanu rumianku, i/albo ziela tymianku, i/albo ziela aloesu, i/albo korzenia prawoślazu oraz z co najmniej jedną substancją pomocniczą, gdzie szczepy bakterii występują w ilości 10 do 30%, zaś ekstrakt roślinny 1–10, a substancje pomocnicze w ilości 60 do 90% preparatu, przy czym preparat ma postać tabletki rozpadającej się w jamie ustnej w krótkim czasie.
2. Preparat według zastrz. 1, **znamienny tym**, że tabletki ma czas rozpadu rozpuszczenia krótszy niż 3 minuty.
3. Preparat według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję pomocniczą ma substancję smarującą zawierającą stearynian magnezu 0,5 do 1%.
4. Preparat według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję pomocniczą zawiera środek wypełniający korzystnie mannitol, ksylitol, laktozę, celulozę mikrokrystaliczną, bezwodny dwuzasadowy fosforan wapnia lub ich mieszaninę w ilości od 15 do 75%.
5. Preparat według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję pomocniczą zawiera substancje korzystnie kroskarmelozę sodową, skrobię lub poliwinylpirolidon poprzecznie sieciowany korzystnie w ilości od 3 do 12%.
6. Preparat według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję pomocniczą zawiera substancje wiążące korzystnie poliwinylpirolidon, octan poliwinylu w ilości do 10%.
7. Preparat według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję pomocniczą zawiera substancję poślizgową w postaci krzemionki koloidalnej korzystnie w ilości od 0,1 do 2%.
8. Preparat według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje pomocnicze zawiera aromaty smakowe, słodzące i zapachowe w ilości od 0,1 do 5%.
9. Preparat ziołowo-probiotyczny opisany w zastrzeżeniu 1 do zastosowania jako suplement diety lub środek spożywczy w postaci tabletek.
10. Preparat ziołowo-probiotyczny opisany w zastrzeżeniu 1 do zastosowania we wspomaganiu leczenia chorób jamy ustnej powstałych w wyniku nieprawidłowej mikrobioty bakteryjnej.