



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **141618** (13) **U**

(51) МПК (2020.01)

A61K 35/742 (2015.01)

A61K 9/48 (2006.01)

C07H 23/00

C07D 475/04 (2006.01)

A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 07915	(72) Винахідник(и): Сапожнікова Наталія Федорівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.07.2019	(73) Власник(и): МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ЛІМІТЕД, Fairfax House 15, Fulwood Place, London, WC1V 6AY, Great Britain (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.04.2020	(74) Представник: Павловський Федір Геннадійович, реєстр. №319
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2020, Бюл.№ 8	

(54) ПРЕПАРАТ ПРОБІОТИЧНОЇ ДІЇ У ФОРМІ КАПСУЛИ

(57) Реферат:

Препарат пробіотичної дії у формі капсули. Оболонка капсули є стійкою та нерозчинною або малорозчинною при рН середовища 1,5-6,9 та є розчинною при рН середовища від 7,0 та вище. Інкапсулянт як пробіотик містить бактерії *Bacillus coagulans*, щонайменше одну допоміжну речовину та містить активну пребіотичну суміш, що включає вітаміни групи В та принаймні один дисахарид, де кількість активної пребіотичної суміші є необхідною і достатньою як для забезпечення росту бактерій *Bacillus coagulans* у кількості 30-500 млн бактерій та утворення метаболічно активної колонії бактерій *Bacillus coagulans*, так і для задоволення добових потреб людини у вітамінах групи В.

UA 141618 U

Корисна модель належить до області медицини, а саме до препаратів пробіотичної дії, призначених для лікування та профілактики кишкових розладів та захворювань інфекційної та іншої етіології.

У літературі дається наступне загальне визначення такого терміну як "пробіотик".
5 Пробіотики - клас мікроорганізмів і речовин мікробного та іншого походження, що використовують в терапевтичних цілях як самостійно, так і у складі продуктів (наприклад, медичні препарати, харчові продукти, біологічно активні добавки тощо). У медицині дається більш вузьке визначення цього терміну: пробіотики - це живі непатогенні і нетоксикогенні мікроорганізми, що забезпечують, при систематичному вживанні у вигляді препаратів або у складі харчових продуктів, сприятливу дію на організм людини в результаті нормалізації складу та (або) підвищення біологічної активності нормальної мікрофлори кишечника.

10 Одним з найбільш відомих пробіотичних мікроорганізмів є споротвірна бактерія *Bacillus coagulans*. Перша назва цього мікроорганізму - *Lactobacillus sporogenes*, яка була присвоєна при першій ізоляції штаму в 1932 році, на сьогоднішній день є застарілою. У 1939 році, на підставі аналізу результатів досліджень ДНК, було прийнято рішення щодо перекласифікації мікроорганізму до роду *Bacillus*.

20 *Bacillus coagulans* - грам-позитивний споротвірний непатогенний і нетоксигенний мікроорганізм. Оптимальне зростання бактерій спостерігається при температурах 35-50 °C і рН середовища в межах від 5,5 до 6,2. Належить до факультативних анаеробів - *Bacillus coagulans* є мікроаерофільним мікроорганізмом, тобто для його зростання, на відміну від інших анаеробів, потрібна наявність невеликих кількостей кисню.

25 За біологічними властивостями цей мікроорганізм займає проміжне положення між двома родами бактерій - *Bacillus* і *Lactobacillus*. *Bacillus coagulans* є водночас споротвірною бактерією, та при цьому здатна продукувати молочну кислоту, не здатна відновлювати нітрати і не містить оксидази. Ряд властивостей об'єднує *Bacillus coagulans* з представниками роду *Bacillus*. Це, передусім, здатність утворювати спори і колонії. Для свого зростання мікроорганізм використовує такі речовини як вуглеводи, пептони, м'ясо і дріжджовий екстракт. Продукує молочну кислоту з таких субстратів як арабіноза, ксилоза, глюкоза, галактоза, маноза, фруктоза, мальтоза, цукроза і трегалоза. Не гідролізує крохмаль, казеїн, желатин. Не продукує сірководень та індол.

30 Спора *Bacillus coagulans* має форму еліпса та розташовується на одному з полюсів клітини мікроорганізму, вона є стійкою до нагрівання та інших несприятливих умов зовнішнього середовища. Як показали дослідження, спора *Bacillus coagulans* здатна проростати як у розведених розчинах соляної кислоти, так і розведених розчинах гідроксиду натрію. Крім того, дослідження показали, що *Bacillus coagulans*, навіть не в споровій формі, має досить високу стійкість ще і до дії жовчі. Тому присутність жовчі в тонкому кишечнику і товстому кишечнику не здійснює значного інактивуючого впливу на процеси зростання бактерій і утворення колоній.

40 Важливим аспектом дії пробіотиків є безпечність застосування, пов'язана із здатністю пробіотиків проникати чи не проникати через стінку кишечника і надходити в системний кровотік або в лімфотік. Для бактерій роду *Bacillus* показане тільки проникнення в лімфатичну систему. У дослідженні на інбредних (Balb/c) і аутбредних мишах було показано, що спори бактерій роду *Bacillus* не проникали через слизову оболонку кишечника. Це є позитивним чинником, оскільки вказує на безпечність застосування пробіотиків роду *Bacillus*, зокрема, *Bacillus coagulans*.

45 Ще одним чинником показника безпечності пробіотика є така властивість як виведення мікроорганізму із організму людини. *Bacillus coagulans* видаляється з організму повільно протягом певного часу - після останнього прийому пробіотика виявляють спори у фекаліях ще протягом 7 днів. Цей факт вказує на те, що мікроорганізм виходить із організму людини - що є клінічною перевагою *Bacillus coagulans*, оскільки після останнього прийому препарату його терапевтична дія триває ще цілий тиждень, що дозволяє відновити функцію шлунково-кишкового тракту після перенесеного захворювання протягом достатнього часу. І, в той же час, бактерії *Bacillus coagulans*, в решті-решт, покидають організм людини - це сприяє відновленню власної природної для людини мікрофлори, без ризику впровадження в неї генетично сторонніх штамів. Таким чином, *Bacillus coagulans* належить до напіврезидентних лактобактерій - виконавши в організмі людини функцію пробіотика, він самостійно покидає організм людини.

55 Бактерії *Bacillus coagulans* у фазі вегетації роблять пригнічуючу дію на патогенні мікроорганізми за рахунок декількох факторів. Першим фактором впливу мікроорганізмів є виділення *Bacillus coagulans* основного продукту своєї життєдіяльності - молочної кислоти. *Bacillus coagulans* виробляє молочну кислоту з лактози та інших вуглеводних субстратів. Молочна кислота є бактеріостатиком та пригнічує патогенну мікрофлору кишечника.

Другим фактором впливу *Bacillus coagulans* на патогенні мікроорганізми є виділення таких речовин як бактеріоцини, що продукуються під час вегетації *Bacillus coagulans*. Дослідження показали, що найбільший вклад дають такі бактеріоцини як коагулін та лактоспорін. Коагулін – це бактеріоцин, що належить до сімейства педіоцинів. Він є пептидом, що складається з 44 амінокислотних залишків, послідовність яких схожа із послідовністю у педіоцина. Коагулін і педіоцин розрізняються тільки однією амінокислотою. Дослідження показали пригнічуючу дію коагуліну на кишкові бактерії роду *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Listeria* і *Pediosoccus* – коагулін може проявляти як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію. Коагулін є стабільним при температурі до 60 °С, рН середовища в інтервалі 4-8, не розщеплюється під дією ферментів альфа-амілази, ліпази тощо.

Антимікробна активність лактоспорину була показана проти деяких видів патогенних мікроорганізмів, зокрема, відносно *Micrococcus luteus*. Активність лактоспорину залежить від рН середовища, але він є стабільним до нагрівання до температур до 50 °С. У літературі відзначається, що бактеріоцини *Bacillus coagulans* інгібують як грам-позитивні мікроорганізми, так і грам-негативні мікроорганізми, а також, деякі гнильні гриби, наприклад гриби роду *Fusarium*.

Третім фактором впливу *Bacillus coagulans* є вплив на імунну систему організму людини. Численні публікації показують, що існує декілька механізмів впливу на різні чинники та компоненти імунної системи організму людини, результатом яких є підвищення імунного відклику складових імунної системи, що у свою чергу призводить до підсилення дії самого організму щодо інфекційної та патогенної мікрофлори кишечника.

Спори *Bacillus coagulans* мають високу стійкість до несприятливих умов, добре переносять нагрів та інший вплив під час технологічних процесів, тривале зберігання, не руйнуються під впливом шлункового соку і жовчі. Застосування *Bacillus coagulans* у формі спор, забезпечує стійкість препаратів із *Bacillus coagulans* до кислого вмісту шлунка - спори минають шлунок і проростають тільки в дванадцятипалій кишці. Самі бактерії *Bacillus coagulans* теж проявляють відносну кислотостійкість до кислого середовища та до впливу шлункового середовища. Потрапляючи в дванадцятипалу кишку, спори *Bacillus coagulans* можуть проростати у вегетуючі бактерії в просвіті кишечника людини та утворювати колонії.

На світовому фармацевтичному ринку є ряд препаратів з *Bacillus coagulans*, по яких було проведено ряд клінічних досліджень, та доведено їхню клінічну ефективність.

Так, відомий препарат пробіотичної дії як ПРОБІОТИК BACILLUS COAGULANS компанії THORNE RESEARCH (дивитись інформацію на веб-сторінці з адресою <https://ru.iherb.com/pr/thorne-research-bacillus-coagulans-60-capsules/18588>). Препарат виготовляють у такій дозованій формі як капсули. Кожна капсула містить інкапсулят, у складі якого принаймні 2 мільярди *Bacillus coagulans*. Крім *Bacillus coagulans*, в інкапсуляті є допоміжні речовини - мікрокристалічна целюлоза та діоксид кремнію. Інформації стосовно складу та властивостей оболонки капсул не зазначено.

Недоліком відомого препарату є те, що капсули, описані у відомому препараті не є покритими кишковорозчинним покриттям, що робить їх менш стійкими до кислого середовища шлунка. А отже, оболонка капсули може розчинитися у нижній частині шлунка, а не у кишечнику. Як уже зазначалося, бактеріям *Bacillus coagulans* потрібно досягти саме кишечника, де вони здатні розмножуватись та утворювати колонії. Капсули із кишковорозчинним покриттям мають здатність не розчинятися під дією шлункового соку протягом 2 год., але розчиняються у кишечнику протягом 30 хв. Капсули із кишковорозчинним покриттям володіють також наступними перевагами: збільшується ефективність препарату та з'являється можливість зниження дози активної речовини, мають менше побічних ефектів, наприклад не подразнюють шлунок.

Ще одним недоліком відомого препарату є занадто висока кількість бактерій *Bacillus coagulans*, а саме 2 мільярди, така висока кількість бактерій може спричинити побічні наслідки при вживанні такого препарату, такі як ранзиторий метеоризм, підвищене газоутворення. У випадку діареї інфекційної етіології, або у інших подібних випадках, необхідний препарат пробіотичної дії із більш високою терапевтичною ефективністю, яка б забезпечувалась меншою кількістю бактерій *Bacillus coagulans*.

Задачею технічного рішення є створення більш ефективного пробіотичного препарату з кишковорозчинним покриттям, який є стійким до кислого середовища шлунка та здатний задовільняти добові потреби людини у вітамінах групи В, зокрема вітамінах В9 - фолієвій кислоті та В12, та що має зменшений вміст вітамінів групи В та бактерій пробіотика, і дозволяє досягти терапевтичного ефекту меншою кількістю прийомів препарату; ще однією задачею є розширення арсеналу та асортименту препаратів пробіотичної дії у формі капсул.

В основу корисної моделі поставлена задача створити препарат пробіотичної дії у формі капсули, причому оболонка капсули є стійкою та нерозчинною або малорозчинною при рН середовища 1,5-6,9 та є розчинною при рН середовища від 7,0 та вище, де інкапсулят як пробіотик містить бактерії *Bacillus coagulans*, містить щонайменше одну допоміжну речовину та

5

містить специфічну спеціально розроблену в якісному і кількісному співвідношенні активну пребіотичну суміш, у кількості, що є необхідною і достатньою як для забезпечення росту бактерій *Bacillus coagulans* у кількості 30-500 млн. бактерій, та утворення метаболічно активної колонії бактерій *Bacillus coagulans*, так і для задоволення добових потреб людини у вітамінах групи В.

10

Поставлена задача вирішується тим, що препарат пробіотичної дії у формі капсули. Оболонка капсули є стійкою та нерозчинною або малорозчинною при рН середовища 1,5-6,9 та є розчинною при рН середовища від 7,0 та вище. Інкапсулят як пробіотик містить бактерії *Bacillus coagulans*, щонайменше одну допоміжну речовину та містить активну пребіотичну суміш, що включає вітаміни групи В та принаймні один дисахарид, де кількість активної

15

пребіотичної суміші є необхідною і достатньою як для забезпечення росту бактерій *Bacillus coagulans* у кількості 30-500 млн. бактерій та утворення метаболічно активної колонії бактерій *Bacillus coagulans*, так і для задоволення добових потреб людини у вітамінах групи В.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, інкапсулят може містити бактерії *Bacillus coagulans* у кількості 80-200 млн.

20

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, інкапсулят може містити як бактерії пробіотика бактерії *Bacillus coagulans* або спори бактерій *Bacillus coagulans*.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, інкапсулят може містити бактерії *Bacillus coagulans*, активну пребіотичну суміш та щонайменше одну допоміжну речовину, при наступній кількості компонентів в одній капсулі:

бактерії <i>Bacillus coagulans</i>	80-160 млн
активна пребіотична суміш	190-240 мг
допоміжна речовина	2-20 мг

25

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, інкапсулят може містити бактерії *Bacillus coagulans*, активну пребіотичну суміш та щонайменше одну допоміжну речовину, при наступній кількості компонентів в одній капсулі:

бактерії <i>Bacillus coagulans</i>	80-160 млн
активна пребіотична суміш	220-240 мг
допоміжна речовина	2-10 мг

30

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, активна пребіотична суміш може містити суміш вітамінів групи В та принаймні один дисахарид, обраний з ряду: цукроза, лактоза, ксилобіоза, мальтоза, лактулоза, трегалоза, целобіоза, при наступному співвідношенні вмісту компонентів активної пребіотичної суміші до 80-160 млн бактерій *Bacillus coagulans*, в мг:

вітаміни групи В	1,01-2,28
дисахарид	190-240

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, активна пребіотична суміш може містити як суміш вітамінів групи В містить суміш вітаміну В9 – фолієвої кислоти та вітаміну В12.

35

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, активна пребіотична суміш як дисахарид може містити цукрозу, лактозу або будь-яку їх суміш.

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, інкапсулят як допоміжну речовину може містити кремнію діоксид колоїдний безводний та/або тальк, та/або підсолоджувач, та/або ароматизатор, та/або смакову добавку.

40

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, інкапсулят може містити бактерії *Bacillus coagulans*, активну пребіотичну суміш, кремнію діоксид колоїдний безводний та тальк при наступній кількості компонентів в одній капсулі:

бактерії <i>Bacillus coagulans</i>	80-160 млн
активна пребіотична суміш	227-239 мг
кремнію діоксид колоїдний безводний	1,5-3 мг
тальк	1,5-3 мг

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, інкапсулят може містити бактерії *Bacillus coagulans*, вітамін В9 - фолієву кислоту, вітамін В12, лактозу, кремнію діоксид колоїдний безводний та тальк при наступній кількості компонентів в одній капсулі:

45

бактерії <i>Bacillus coagulans</i>	120 млн
вітамін В9 – фолієва кислота	1,5 мг

вітамін В12	0,015 мг
лактоза	209,25 мг
кремнію діоксид колоїдний безводний	1,5-3 мг
тальк	1,5-3 мг

Крім того, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, оболонка капсули може містити желатин, натрію лаурилсульфат, метилпарабен, пропілпарабен, діамантовий блакитний, кармоїзин, тартразин, титану діоксид та воду очищену, при наступній кількості компонентів оболонки у одній капсулі, у мг:

желатин	40-64
натрію лаурилсульфат	0,05-0,11
метилпарабен	0,2-0,8
пропілпарабен	0,08-0,18
діамантовий блакитний	0,001-0,005
кармоїзин	0,001-0,007
тартразин	0,1-0,18
титану діоксид	0,5-1,5
вода очищена	6-12.

5 Згідно з суттю заявленого технічного рішення, препарат пробіотичної дії, додатково до пробіотичного компоненту містить також активну пребіотичну суміш. Саме кількісний та якісний склад цієї пребіотичної суміші і обумовлює винахідницький задум цієї розробки. Нами було винайдено таке співвідношення вітамінів групи В та дисахаридів, яке перевищує допустиму добуву норму вітамінів групи В, проте, рівно на стільки, аби забезпечити разом з дисахаридом/ами споживання добової дози вітамінів людиною, і, одночасно, забезпечити утворення метаболічно активної колонії бактерій пробіотика у кількості 80-160 млн бактерій споживним середовищем. При цьому, під метаболічно активною колонією бактерій мається на увазі така колонія бактерій, де бактерії є здатними рости, розмножуватись, зберігати свої структури, реагувати на дію зовнішнього середовища та виділяти продукти своєї життєдіяльності, тобто, колонія бактерій пробіотика, що характеризується сукупністю метаболічних реакцій в межах норми, без значущих відхилень. Таким чином, склад активної пребіотичної суміші дозволяє забезпечити утворення необхідної для здоров'я людини колонії бактерій пробіотика.

20 Пребіотик – це фізіологічно функціональний інгредієнт у вигляді речовини або комплексу речовин, що при систематичному споживанні людиною сприятливо діє на організм людини в результаті виборчої стимуляції зростання та/або підвищення біологічної активності нормальної мікрофлори кишечника.

25 Для росту та життєдіяльності бактерій *Bacillus coagulans*, як і для будь-яких інших бактерій, необхідне споживне середовище. Споживні речовини належать до пребіотиків. Метаболізм *Bacillus coagulans* заснований на перетворюванні деяких видів вуглеводів, таких як дисахариди, у молочну кислоту. Як дисахарид, *Bacillus coagulans* можуть споживати такі речовини як цукроза, лактоза, ксилобіоза, мальтоза, лактулоза, трегалоза, целобіоза.

30 Іншими видами пребіотиків є вітаміни. Вітаміни групи В є речовинами, необхідними для нормального росту та утворення колоній мікроорганізмів. Вітаміни групи В також є важливими чинниками для розвитку бактерій *Bacillus coagulans*.

35 Зокрема, особливе місце серед вітамінів групи В займають вітаміни В9 (загальноновживана назва – фолієва кислота), та В12 (загальноновживана назва – кобаламін). Ці вітаміни також є необхідними і для нормального функціонування організму людини. Вітаміни В9 - фолієва кислота та В12 є необхідними для механізму утворення ДНК у клітинах бактерій та важливі для функціонування та розмноження бактерій.

40 Вітамін В12 має високу біологічну активність. Він активує ліпідний, білковий і вуглеводний обмін, бере участь у біосинтезі нуклеїнових кислот. Він підвищує регенерацію тканин, нормалізує кровотворення, функції печінки і нервової системи, активує згортаючу систему крові, знижує вміст холестерину в крові (при атеросклерозі). У організмі (переважно в печінці) перетворюється на кофактор - кобамід, що входить до складу численних ферментів-редуктаз. Кобамід бере участь в перенесенні метильних і інших одинвуглецевих фрагментів, і тому потрібний для утворення дезоксирибози і ДНК, креатину, метіоніну - донора метильних груп, в синтезі ліпотропного чинника - холіну, для перетворення метилмалонової кислоти на бурштинову, таку, що входить до складу мієліну, для утилізації пропіонової кислоти.

45 Фолієва кислота є незамінним компонентом для синтезу нуклеїнових кислот і білків. У організмі людини вона відновлюється до коензиму - тетрагідрофолієвої кислоти. Цей коензим

потрібний для багатьох важливих метаболічних процесів. Він бере участь в утворенні пуринів, піримідинів, нуклеїнових кислот і амінокислот, потрібний для еритро- і лейкопоезу, для обміну холіну. Фолієва кислота потрібна для клітинного зростання і реплікації, вона має репаративні властивості, сприяючи відновленню ушкоджень епітелію.

5 Між вітамінами В9 - фолієвою кислотою і В12 є синергізм, оскільки цианокобаламін у складі ферменту редуктази відновлює фолієву кислоту в активну тетрагідрофолієву. У синергізмі з вітаміном В12 фолієва кислота стимулює кровотворення - диференціацію і дозрівання мегалобластів, бере участь в еритропоезі. Взаємодія цих вітамінів полягає також у тому, що при тривалому застосуванні фолієвої кислоти можливе зниження концентрації в крові вітаміну В12.

10 Тому тривале застосування фолієвої кислоти необхідно комбінувати з прийомом вітаміну В12.
Нами було також розроблено відповідний додаток у вигляді дисахаридів з абсолютно чітким прорахування їх вмісту в активній пребіотичній суміші, який разом з синергізмом вітамінів В9 - фолієвої кислоти та В12, так і з іншими вітамінами групи В, забезпечує утворення та підтримку існування необхідної для здоров'я людини колонії мікроорганізмів та постачає організм людини вітамінами групи В в достатній та необхідній кількості.

15 Комбіноване застосування *Bacillus coagulans* і вітамінів В9 - фолієвої кислоти і В12 разом з дисахаридами типу цукрози, лактози, ксилобіози, мальтози, лактулози, трегалози, целобіози або їх суміші із заданим за цим технічним рішенням співвідношенням вмісту компонентів активної пребіотичної суміші в розрахунку на необхідну кількість бактерій пробіотика (80-160
20 млн) є обґрунтованим, як з точки зору стимуляції вітамінами та дисахаридами зростання і розмноження бактерій, так і з метою надання системних, у тому числі імунотропних, ефектів. Поєднання вітамінів В9 - фолієвої кислоти і В12 та дисахаридів з бактеріями *Bacillus coagulans* дозволяє нормалізувати функцію кишечника, відновити процеси травлення і всмоктування при коліті. При цьому кількість вітамінів групи В в заявленому технічному рішенні, хоч і перевищує
25 дозволена добова норма людини, проте ця добова норма підтримується на необхідному і достатньому рівні за рахунок того, що бактерії використовують запропонований надлишок вітамінів, як необхідну споживну основу (середовище) для свого функціонування, що забезпечує ефективність застосування запропонованого пребіотичного препарату з активною пребіотичною сумішшю при порушеннях балансу мікрофлори внаслідок антимікробної терапії,
30 кишкових інфекцій або захворюваннях шлунково-кишкового тракту іншої етіології.

Дослідження показали, що для *Bacillus coagulans* фолієва кислота і В12 є необхідними чинниками швидкого зростання та життєдіяльності бактерій. Вітамін В12 потрібний для культивування бактерій роду *Bacillus* в промислових масштабах, він інтенсифікує їх зростання. Як показали результати досліджень, для швидкого зростання бактерій також потрібна наявність
35 в поживному середовищі і фолієвої кислоти. Результати дослідження підтверджують посилення зростання колоній бактерій *Bacillus coagulans* в присутності фолієвої кислоти.

Згідно з ВООЗ, рекомендовані наступні добові норми вітаміну В9 - фолієвої кислоти:

Вік людини РНС, мкг/добу

0-12 місяців 50

40 1-3 роки 70

4-6 років 100

6-10 років 150

11+ років 200

45 Середня РНС (рекомендована добова норма споживання) вітаміну В9 - фолієвої кислоти складає приблизно 200-300 мкг/добу

Вітамін В12 є однією з речовин, необхідних для здоров'я репродуктивних органів чоловіків і жінок, він також здатний коректувати зниження вмісту сперматозоїдів в спермі, необхідний для регенерації фолієвої кислоти при формуванні еритроцитів і оболонок нервових клітин, бере участь в реакціях утворення ДНК.

50 Рекомендовані добові норми вітаміну В12:

Вікова група	Вік	РНС, мкг/добу
Чоловіки і жінки	14 років і старше	2,4
Вагітні жінки	Будь-який вік	2,6
Годуючі жінки	Будь-який вік	2,8

Середня добова норма споживання вітаміну В12 складає 3,0 мкг/добу.

55 У заявленому препараті пребіотичної дії у формі капсули кількість вітаміну В9 – фолієвої кислоти та вітаміну В12 щонайменше у 4 рази перевищує рекомендовані добові дози для даних вітамінів (в залежності від вмісту бактерій пробіотика), а отже, певна частина вітамінів В9 –

5 фолієвої кислоти та В12 йде на задоволення добових потреб людини у вітамінах, а залишок йде на забезпечення росту та життєдіяльності бактерій *Bacillus coagulans*. Причому, при використанні пробіотичного препарату за технічним рішенням, не спостерігаються звичайні наслідки передозувань вітамінів групи В, які могли б спостерігатись при таких значних перевищеннях добових доз. Так, не було зафіксовано типових для вітаміну В9 – фолієвої 10 кислоти симптомів гіпервітамінозу: м'язових судом, алергічних висипів, екзем, диспепсичних явищ, безсоння, перепадів настрою; та таких побічних реакцій щодо передозування вітаміну В12: підвищення артеріального тиску, судом кінцівок, запаморочення, головного болю, болю в області за грудиною, підвищення частоти пульсу, дратівливості, порушення сну, нудоти, блювоти, кропив'янки та набряку Квінке.

15 Треба зазначити, що для забезпечення росту та життєдіяльності бактерій пробіотиків у кількості 80-160 млн, без використання дисахаридів, необхідна певна кількість вітамінів групи В, зокрема вітаміну В9 - фолієвої кислоти та В12, що у десять разів перевищує заявлені показники вмісту вітамінів групи В 1,01-2,28 мг.

20 В той же час, використання бактерій пробіотиків у комбінації з цукрами, але без таких важливих факторів росту як вітаміни групи В, призводить до необхідності збільшення вмісту бактерій пробіотиків у препараті принаймні в 10-25 разів для досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

25 Тому нами було використано дисахариди в кількості 190-240 мг, що зумовило зменшення кількості використаних вітамінів групи В до 1,01-2,28 мг і дозволило зберегти нормальне функціонування колоній мікроорганізмів. Значення діапазонів вмісту дисахаридів напряду залежать від типів використаних дисахаридів, так, оптимальний вміст лактози в пробіотичному препараті за технічним рішенням складає 200-220 мг в одній капсулі.

30 Заявлений препарат пробіотичної дії призначений для перорального прийому та втілений у формі капсул.

35 В результаті проведення досліджень ефективності препарату за технічним рішенням, заявником несподівано було виявлено, що поєднання таких сприятливих для росту пробіотичних мікроорганізмів як вітаміни групи В та дисахариди шляхом проведення досліджень з використанням різних кількісних співвідношень компонентів, дало можливість винайти співвідношення, яке зумовило синергічний ефект, який дозволяє суттєво зменшити вміст бактерій а також вітамінів групи В у препараті, та спростити процес лікування шляхом зменшення кількості прийомів препарату. Для підтвердження ефекту синергізму було проведено низку досліджень щодо визначення окремих впливів різних вітамінів групи В та обраних дисахаридів, а також дослідження заявленої суміші вітамінів групи В та дисахаридів, з вмістом 40 компонентів у вказаному діапазоні. Аналіз результатів досліджень показує, що вплив заявленої активної пребіотичної суміші перевищує очікуваний сумарний вплив її окремих компонентів, а тому по суті є неочевидним синергічним ефектом, який неможливо передбачити.

45 Один із варіантів, яким ілюструється синергічний ефект препарату з пробіотичною дією у формі капсули за технічним рішенням, представляє собою суттєве зменшення вмісту *Bacillus coagulans* у препараті пробіотичної дії та зменшення кількості прийомів препарату за технічним рішенням, необхідних для досягнення терапевтичного ефекту, у порівнянні із іншими відомими лікарськими засобами. Так, вміст бактерій *Bacillus coagulans* у прототипі складає 2 мільярди, і рекомендації до вживання прототипу передбачають 2-3 прийоми на день, в той же час як для проявлення терапевтичного ефекту заявленого препарату достатньо одного прийому на день. Таким чином, загальна добова доза *Bacillus coagulans* у прототипі може перевищувати добову дозу *Bacillus coagulans* у препараті за технічним рішенням у 12-200 разів.

50 Вказане співвідношення кількості компонентів активної пребіотичної суміші та бактерій *Bacillus coagulans* у препараті пробіотичної дії у формі капсули є оптимальним (необхідним і достатнім). Експериментальним шляхом було досліджено, що для такої кількості бактерій *Bacillus coagulans* співвідношення компонентів активної пребіотичної суміші: вітамінів групи В та дисахариду, представлене у корисній моделі, є дієвим та оптимальним у зв'язку із проявом синергічного ефекту.

55 Для формулювання кінцевої композиції заявленого препарату пробіотичної дії у формі капсули можуть бути використані фармацевтично прийнятні допоміжні речовини: наповнювачі, підсолоджувачі, ароматизатори, смакові добавки, а також компоненти оболонки капсули та ін., у кількості, необхідній і достатній для одержання препарату у формі капсули з кишковорозчинним покриттям.

Приклад 1

60 Попередня підготовка інгредієнтів препарату пребіотичної дії у формі капсули здійснюється наступним чином:

Такі інгредієнти інкапсуляту як вітамін В9 – фолієва кислота, лактоза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, просівають окремо з використанням вібратора через сито 40 меш для запобігання перехресного забруднення та змішування з іншими продуктами. Просіювання проводять до тих пір, поки всі інгредієнти не пройдуть через сита, для отримання однорідного розміру частинок.

5 Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

В мішалку завантажують 1,578 кг вітаміну В9 - фолієвої кислоти, 0,0474 кг вітаміну В12, 8,287 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 358,824 кг лактози, 3,157 кг очищеного тальку, 3,157 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

10 Заповнення капсул та упаковка здійснюється наступним чином:

Інкапсулятом заповнюють пусті тверді желатинові капсули розміром "2" за допомогою автоматичної машини для наповнення капсул. Оболонка капсули має наступний склад, в мг: желатин - 52,2, вода очищена – 9,02, натрію лаурилсульфат – 0,076, метилпарабен – 0,5, пропілпарабен – 0,126, діамантовий блакитний – 0,0025, кармоїзин – 0,039, тартразин – 0,139, титану діоксид – 0,9751. Отримані капсули полірують та запаковують у блистерну упаковку по 10 шт.

20 Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 30 млн., лактози – 240 мг, вітаміну В9 – фолієвої кислоти – 1 мг, вітаміну В12 – 0,03 мг.

Приклад 2

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

25 В мішалку завантажують 1,578 кг вітаміну В9 - фолієвої кислоти, 0,0213 кг вітаміну В12, 22,098 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 358,824 кг лактози, 0,789 кг очищеного тальку, 0,789 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

30 Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блистерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 80 млн., лактози – 240 мг, вітаміну В9 – фолієвої кислоти – 1 мг, вітаміну В12 – 0,0135 мг.

35 Приклад 3

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

40 В мішалку завантажують 2,131 кг вітаміну В9 - фолієвої кислоти, 0,0158 кг вітаміну В12, 27,623 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 350,932 кг лактози, 1,587 кг очищеного тальку, 1,587 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блистерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

45 Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 100 млн., лактози – 235 мг, вітаміну В9 – фолієвої кислоти – 1,35 мг, вітаміну В12 – 0,01 мг.

Приклад 4

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

50 В мішалку завантажують 2,17 кг вітаміну В9 - фолієвої кислоти, 0,0217 кг вітаміну В12, 30,385 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 343,04 кг лактози, 3,256 кг очищеного тальку, 3,256 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блистерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

55 Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 110 млн., лактози – 230 мг, вітаміну В9 – фолієвої кислоти – 1,375 мг, вітаміну В12 – 0,0138 мг.

Приклад 5

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

В мішалку завантажують 2,368 кг вітаміну B9 - фолієвої кислоти, 0,0237 кг вітаміну B12, 33,147 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 335,148 кг лактози, 3,551 кг очищеного тальку, 3,551 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блістерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 120 млн., лактози – 225 мг, вітаміну B9 – фолієвої кислоти – 1,5 мг, вітаміну B12 – 0,015 мг.

Приклад 6

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

В мішалку завантажують 2,565 кг вітаміну B9 - фолієвої кислоти, 0,0256 кг вітаміну B12, 35,91 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 327,255 кг лактози, 3,847 кг очищеного тальку, 3,847 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блістерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 130 млн., лактози – 220 мг, вітаміну B9 – фолієвої кислоти – 1,625 мг, вітаміну B12 – 0,0163 мг.

Приклад 7

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

В мішалку завантажують 2,762 кг вітаміну B9 - фолієвої кислоти, 0,0276 кг вітаміну B12, 38,672 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 319,363 кг лактози, 4,143 кг очищеного тальку, 4,143 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блістерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 140 млн., лактози – 215 мг, вітаміну B9 – фолієвої кислоти – 1,75 мг, вітаміну B12 – 0,0175 мг.

Приклад 8

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

В мішалку завантажують 2,96 кг вітаміну B9 - фолієвої кислоти, 0,0296 кг вітаміну B12, 41,434 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 311,471 кг лактози, 4,439 кг очищеного тальку, 4,439 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блістерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 150 млн., лактози – 210 мг, вітаміну B9 – фолієвої кислоти – 1,875 мг, вітаміну B12 – 0,0188 мг.

Приклад 9

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

В мішалку завантажують 3,551 кг вітаміну B9 - фолієвої кислоти, 0,0474 кг вітаміну B12, 44,196 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 295,687 кг лактози, 7,892 кг очищеного тальку, 7,892 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блістерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг \pm 10 %, маса однієї капсули – 325 мг \pm 10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 160 млн., лактози – 200 мг, вітаміну B9 – фолієвої кислоти – 2,25 мг, вітаміну B12 – 0,03 мг.

Приклад 10

Інкапсулят препарату пробіотичної дії виготовляють наступним чином:

В мішалку завантажують 1,578 кг вітаміну B9 - фолієвої кислоти, 0,0213 кг вітаміну B12, 38,113 кг бактерій *Bacillus coagulans* та 20 кг лактози та перемішують протягом 30 хвилин до одержання першої суміші. До одержаної першої суміші додають 279,9 кг лактози, 1,578 кг очищеного тальку, 1,578 кг кремнію діоксиду колоїдного безводного та перемішують у барабанній мішалці протягом 45 хвилин до одержання інкапсуляту.

Попередня підготовка інгредієнтів та наповнення та упаковка блістерів здійснюється згідно з Прикладом 1.

Маса інкапсуляту в одній капсулі – 260 мг±10 %, маса однієї капсули – 325 мг ±10 %. Вміст активних компонентів препарату пробіотичної дії в одній капсулі: бактерій *Bacillus coagulans* – 500 млн., лактози – 190 мг, вітаміну B9 – фолієвої кислоти – 1 мг, вітаміну B12–0,0135 мг.

Дані конкретні приклади одержання препарату пробіотичної дії у формі капсули за технічним рішенням наведені заявником лише з метою більш повного роз'яснення суті корисної моделі та жодним чином не призначені для її обмеження.

Так, компоненти активної пробіотичної суміші можуть додаватись окремо на стадіях одержання першої суміші або інкапсуляту; також активна пробіотична суміш може бути виготовлена окремо та додаватись на стадії одержання першої суміші або одержання інкапсуляту.

Крім того, заявником були також досліджені інші можливі комбінації складів активної пробіотичної суміші та, відповідно, інші можливі склади пробіотичного препарату у формі капсули за технічним рішенням. Упаковка готових капсул може бути здійснена у будь-які фармацевтично-прийнятні пакування, наприклад, блістери або пляшки.

Для визначення безпечності препарату пробіотичної дії проводились дослідження на тваринах з дозами препарату пробіотичної дії за технічним рішенням до 50 г/кг протягом семи днів. За результатами досліджень не спостерігалось ніяких аномалій, як під час прийому препарату пробіотичної дії, так і в період після виведення препарату пробіотичної дії. Хронічна добавка в дозі до 5 г/кг препарату пробіотичної дії протягом 15 місяців у тварин призводить до відсутності токсичності. У людини побічні реакції після прийому препарату не повідомлялися.

З метою перевірки ефективності препарату за технічним рішенням було проведено рандомізоване контрольоване подвійно сліпе клінічне дослідження. Пацієнти (n=50, чоловіки – 12, жінки, 38, середній вік – 41 рік) з діагнозом гостра діарея були рандомізовані на дві групи. Перша група (n=25, чоловіки – 7, жінки, 18) отримувала препарат за технічним рішенням у формі капсули один раз на добу (120 мільонів *B. Coagulans*, 226,515 мг активної пробіотичної суміші). Друга група, контрольна (n=25, чоловіки – 5, жінки, 20) один раз на добу отримувала плацебо. Загальна тривалість дослідження складала не більше 10 днів.

Результати досліджень представлені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Результати клінічних досліджень з використанням препарату за технічним рішенням у порівнянні з плацебо для лікування гострої діареї

Патологія (стан)	Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось клінічне поліпшення		% випадків, клінічного поліпшення	
	1 група (n=25), препарат за технічним рішенням	2 група (n=25), плацебо	1 група (n=25), препарат за технічним рішенням	2 група (n=25), плацебо
Діарея	22	7	88	28
Нудота	24	22	96	88
Блювання	25	21	100	84
Абдомінальний біль	23	16	92	64

Результати клінічних досліджень підтверджують ефективність препарату за технічним рішенням. Так, кількість випадків діареї суттєво зменшилась у порівнянні з контрольною групою.

Додатково, позитивні результати також спостерігались стосовно вторинних результатів: полегшення симптомів нудоти, блювання та абдомінального болю у порівнянні з контрольною групою.

5 Таким чином, аналіз результатів клінічних досліджень показує, що лікування з використанням препарату за технічним рішенням призводить до значного зменшення частоти діареї та пов'язаних симптомів. Досліджуваний препарат пробіотичної дії добре переносився пацієнтами, не було виявлено жодного випадку побічних ефектів.

Наведені приклади і дослідження здійснення технічного рішення є лише частиною проведених досліджень, що ілюструють технічне рішення і ніяк його не обмежують.

10 Переваги використання кишковорозчинного покриття у препараті пробіотичної дії у формі капсули за даним технічним рішенням:

1) не розчиняється під дією шлункового соку протягом 2 год., але розчиняється у кишечнику протягом 30 хв;

15 2) збільшення ефективності препарату шляхом спрямованого засвоєння у певному відділі ШКТ;

3) можливість зниження дози активної речовини, шляхом захисту від руйнівної дії шлункового соку та жовчі;

4) зменшення побічних ефектів з боку шлунка.

20 У пробіотичному препараті у формі капсули за технічним рішенням можуть бути використані як живі бактерії *Bacillus coagulans*, так і бактерії *Bacillus coagulans* у формі спор. Переваги використання спор бактерій *Bacillus coagulans* у препараті пробіотичної дії у формі капсули за даним технічним рішенням:

1) висока, у порівнянні з іншими бактеріями, стійкість спор *Bacillus coagulans* до дії жовчі;

25 2) стабільність до умов зовнішнього середовища – препарат може тривалий час зберігатись при кімнатній температурі без втрат життєздатних мікроорганізмів.

Технічним результатом, який досягається при використанні заявленого препарату пробіотичної дії у формі капсули є:

30 - підвищення ефективності пробіотичного препарату за рахунок кишковорозчинного покриття, що є стійким за умов кислого середовища шлунка та забезпечує ріст та розмноження бактерій *Bacillus coagulans* у кишечнику;

- досягання терапевтичного ефекту значно меншою кількістю *Bacillus coagulans*;

- забезпечення організму людини необхідною кількістю вітамінів групи В;

- зменшення кількості застосування вітамінів групи В з одночасним досягненням задоволення добових потреб людини та підтримки ефективної дії пробіотичного препарату;

35 - спрощення процесу лікування за рахунок зменшення необхідної кількості прийомів препарату пробіотичної дії;

- розширення арсеналу та асортименту препаратів пробіотичної дії у формі капсул.

40 Препарат пробіотичної дії у формі капсул за заявленим технічним рішенням є високоефективним, безпечним та перспективним для впровадження в медичну практику як засіб для лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту різної етіології.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45 1. Препарат пробіотичної дії у формі капсули, який **відрізняється** тим, що оболонка капсули є стійкою та нерозчинною або малорозчинною при рН середовища 1,5-6,9 та є розчинною при рН середовища від 7,0 та вище, та інкапсулят як пробіотик містить бактерії *Bacillus coagulans*, щонайменше одну допоміжну речовину та містить активну пребіотичну суміш, що включає вітаміни групи В та принаймні один дисахарид, де кількість активної пребіотичної суміші є необхідною і достатньою як для забезпечення росту бактерій *Bacillus coagulans* у кількості 30-500 млн бактерій та утворення метаболічно активної колонії бактерій *Bacillus coagulans*, так і для задоволення добових потреб людини у вітамінах групи В.

2. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за п. 1, який **відрізняється** тим, що інкапсулят містить бактерії *Bacillus coagulans* у кількості 80-200 млн.

55 3. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-2, який **відрізняється** тим, що як бактерії пробіотика використовують бактерії *Bacillus coagulans* або спори бактерій *Bacillus coagulans*.

4. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-3, який **відрізняється** тим, що інкапсулят містить бактерії *Bacillus coagulans*, активну пребіотичну суміш та щонайменше одну допоміжну речовину, при наступній кількості компонентів в одній капсулі:

бактерії *Bacillus coagulans* 80-160 млн

- активна пребіотична суміш 190-240 мг
допоміжна речовина 2-20 мг.
5. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за п. 4, який **відрізняється** тим, що інкапсулянт містить бактерії *Bacillus coagulans*, активну пребіотичну суміш та щонайменше одну допоміжну речовину, при наступній кількості компонентів в одній капсулі:
- бактерії *Bacillus coagulans* 80-160 млн
активна пребіотична суміш 220-240 мг
допоміжна речовина 2-10 мг.
- 5 6. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-4, який **відрізняється** тим, що активна пребіотична суміш містить суміш вітамінів групи В та принаймні один дисахарид, вибраний з ряду: цукроза, лактоза, ксилобіоза, мальтоза, лактулоза, трегалоза, целобіоза, при наступному співвідношенні вмісту компонентів активної пребіотичної суміші до 80-160 млн бактерій *Bacillus coagulans*, в мг:
- вітаміни групи В 1,01-2,28
дисахарид 190-240.
- 10 7. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-6, який **відрізняється** тим, що активна пребіотична суміш як суміш вітамінів групи В містить суміш вітаміну В9 - фолієвої кислоти та вітаміну В12.
8. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-7, який **відрізняється** тим, що активна пребіотична суміш як дисахарид містить цукрозу, лактозу або будь-яку їх суміш.
- 15 9. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-5, який **відрізняється** тим, що інкапсулянт як допоміжну речовину містить кремнію діоксид колоїдний безводний та/або тальк, та/або підсолоджувач, та/або ароматизатор, та/або смакову добавку.
10. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-5, який **відрізняється** тим, що інкапсулянт містить бактерії *Bacillus coagulans*, активну пребіотичну суміш, кремнію діоксид колоїдний безводний та тальк, при наступній кількості компонентів в одній капсулі:
- бактерії *Bacillus coagulans* 80-160 млн
активна пребіотична суміш 227-239 мг
кремнію діоксид колоїдний безводний 1,5-3 мг
тальк 1,5-3 мг.
- 20 11. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за п. 1, який **відрізняється** тим, що інкапсулянт містить бактерії *Bacillus coagulans*, вітамін В9 - фолієву кислоту, вітамін В12, лактозу, кремнію діоксид колоїдний безводний та тальк, при наступній кількості компонентів в одній капсулі:
- бактерії *Bacillus coagulans* 120 млн
вітамін В9 - фолієва кислота 1,5 мг
вітамін В12 0,015 мг
лактоза 209,25 мг
кремнію діоксид колоїдний безводний 1,5-3 мг
тальк 1,5-3 мг.
- 25 12. Препарат пробіотичної дії у формі капсули за будь-яким з пунктів 1-10, який **відрізняється** тим, що оболонка капсули містить желатин, натрію лаурилсульфат, метилпарабен, пропілпарабен, діамантовий блакитний, кармоїзин, тартразин, титану діоксид та воду очищену, при наступній кількості компонентів оболонки в одній капсулі, в мг:
- желатин 40-64
натрію лаурилсульфат 0,05-0,11
метилпарабен 0,2-0,8
пропілпарабен 0,08-0,18
діамантовий блакитний 0,001-0,005
кармоїзин 0,001-0,007
тартразин 0,1-0,18
титану діоксид 0,5-1,5
вода очищена 6-12.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601