

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390882** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.31

(22) Дата подачи заявки
2023.04.13

(51) Int. Cl. *A61K 35/744* (2015.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A23L 33/135 (2016.01)

(54) **ПРОДУКТ, СОДЕРЖАЩИЙ ПРОБИОТИКИ И ИЗОМАЛЬТУЛОЗУ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **22 168 236.2**

(32) **2022.04.13**

(33) **EP**

(71) Заявитель:
БЛЮСТОУН ФАРМА ГМБХ (CH)

(72) Изобретатель:

**Гаврилович Даниела, Дмитрович
Милан (RS), Фабер Михаэль, Брандт
Карстен (ES)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложен продукт, в частности прессованный продукт и порошковый продукт, содержащий пробиотически активные микроорганизмы в качестве активных ингредиентов и изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества, а также способ получения такого продукта.

202390882
A1

202390882

A1

ПРОДУКТ, СОДЕРЖАЩИЙ ПРОБИОТИКИ И ИЗОМАЛЬТУЛОЗУ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к продукту, в частности, к порошковым продуктам и
прессованным продуктам, которые содержат пробиотические бактерии в качестве
активного ингредиента и изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества. Кроме
того, настоящее изобретение направлено на способ получения такого продукта, и на
10 применение изомальтулозы в качестве вспомогательного вещества в продукте,
содержащем пробиотические бактерии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Пробиотики определяют как живые микроорганизмы, которые при введении в
надлежащих количествах приносят пользу для здоровья хозяина. Благоприятное влияние
15 пробиотиков может быть опосредовано прямым антагонистическим действием против
конкретных групп нежелательных организмов, приводящим к снижению их
численности, влиянием на метаболизм таких групп организмов или общим
стимулирующим влиянием на иммунную систему животных-хозяев или людей-хозяев.

20 Пробиотические микроорганизмы идентифицированы среди микроорганизмов,
классифицированных как дрожжи, грибы и бактерии. Например, молочнокислые
бактерии в целом признаны полезными в качестве пробиотиков или «пробиотически
активных» организмов, т.е. организмов, которые могут благоприятно влиять на
животных-хозяев или людей-хозяев.

25 Прессованные таблетки и порошковые составы являются преобладающей лекарственной
формой для самостоятельного введения фармацевтических композиций. Оба продукта
могут быть получены с высокой скоростью и, следовательно, по низким ценам, и
потребители привыкли к таким лекарственным формам и часто предпочитают их. Кроме
30 того, таблетки для рассасывания и порошки являются особенно предпочтительной
формой, в частности, для детей, поскольку сосание таблетки для рассасывания или
введение порошка считается более удобным, чем проглатывание таблетки. Таблетки для
рассасывания и порошки также особенно подходят для введения пробиотических
бактерий, оказывающих благоприятное влияние на микрофлору полости рта, таких как

Streptococcus salivarius, поскольку сосание таблетки для рассасывания (вместо простого глотания) и введение порошка, который растворяется во рту и, таким образом, остается там в течение определенного времени, позволяет пробиотическим бактериям колонизировать полость рта.

5

В этом контексте не содержащие сахара таблетки для рассасывания или пастилки и порошковые продукты становятся все более интересными по диетическим причинам и в плане здоровья зубов. Кроме того, предлагаемая минимальная концентрация пробиотических бактерий составляет 10^6 КОЕ/г продукта (Shah (2000), J Dairy Sci 83(4):894-907) для обеспечения пользы для здоровья, и, таким образом, существует постоянная потребность в обеспечении здоровых и удобных для потребителей продуктов, которые содержат терапевтически эффективное количество жизнеспособных пробиотически активных организмов.

15

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что пробиотически активные организмы могут быть изготовлены с изомальтулозой в качестве вспомогательного вещества, в частности, в качестве объемообразующего агента, причем указанная композиция может быть изготовлена в виде таблеток, в частности, таблеток для рассасывания, путем прессования в таблеточном прессе, и в виде порошковых продуктов, обычно упакованных в саше, с сохранением достаточных количеств пробиотически активных организмов.

Авторы настоящего изобретения показали, что таблетка для рассасывания, содержащая пробиотические бактерии и изомальтулозу вместо изомальта, неожиданно обладает превосходными свойствами, которые нельзя было ожидать. В частности, как следует из Примеров, КОЕ *S. salivarius* K12 намного выше в таблетках для рассасывания с изомальтулозой, чем в таблетках для рассасывания с изомальтом. Несмотря на то, что в качестве сырья использовалась одинаковая концентрация лиофилизированных *S. salivarius* K12, в таблетках для рассасывания с изомальтулозой присутствует больше жизнеспособных бактерий по сравнению с соответствующими таблетками для рассасывания с изомальтом. Кроме того, время распадаемости таблеток для рассасывания с изомальтулозой выше, чем время распадаемости таблеток для рассасывания с изомальтом, и, соответственно, таблетки для рассасывания с

изомальтулозой рассасываются дольше, прежде чем они распадутся, чем таблетки для рассасывания с изомальтом, что, помимо прочего, обеспечивает преимущество, заключающееся в том, что у перорального пробиотика больше времени для колонизации полости рта. Обе таблетки имеют сравнимую истираемость и, соответственно, обе стабильны. Кроме того, средняя активность воды таблеток для рассасывания с изомальтулозой ниже, чем активность воды таблеток для рассасывания с изомальтом, и, соответственно, таблетки для рассасывания с изомальтулозой имеют более длительный срок годности.

10 В отношении саше, т.е. порошкового продукта, было показано, что саше, содержащее изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества, так же стабильно при хранении, как и саше, содержащее мальтодекстрин.

15 В частности, как следует из Таблицы 3, даже после 12-месячного хранения таблетки для рассасывания с изомальтулозой содержат количество пробиотиков в КОЕ/г более 10^6 КОЕ/г, что считается минимальной концентрацией для обеспечения пользы для здоровья (Shah (2000, *выше*)). Аналогично, как следует из Таблицы 7, после 6-месячного хранения саше с изомальтулозой содержат количество пробиотиков в КОЕ/г более 10^6 КОЕ/г, и разумно ожидать, что количество КОЕ/г не упадет ниже 10^6 КОЕ/г даже после 24-
20 месячного хранения (как было показано для соответствующих саше с мальтодекстрином; см. Таблицу 8), поскольку снижение КОЕ/г в течение первых 6 месяцев для саше с изомальтулозой и саше с мальтодекстрином является сходным.

25 Кроме того, таблетки для рассасывания с изомальтулозой имеют более длительное время распадаемости, чем таблетки для рассасывания с изомальтом, т.е. более 10 минут по сравнению с примерно 5 минутами, что позволяет оральным пробиотикам эффективно колонизировать полость рта; см. Таблицы 3, 4, 5 и 6. Таблетки для рассасывания и саше также демонстрируют низкую активность воды, поэтому их можно рассматривать как стабильные и имеющие длительный срок годности. Низкая истираемость, которая была
30 измерена для таблеток для рассасывания, показывает, что они имеют высокое качество; см. Таблицы 3-8.

Обычно часто используемые вспомогательные вещества, такие как фруктоза и мальтодекстрин, заменяют сахарными спиртами, такими как изомальт, чтобы обеспечить

таблетки для рассасывания и порошковые продукты без сахара. Однако потребление изомальта также имеет недостатки, поскольку, например, чрезмерное потребление может оказывать слабительный эффект («604. Isomalt (WHO Food Additives Series 20)»; Retrieved 2017-09-28; и Bachmann *et al.*, (1984), Investigations of the metabolic effects of acute doses of Palatinit^(R), Akt. Ernähr. 9 (1984), 65-70).

Одним из преимуществ изомальтулозы является то, что по сравнению с сахарозой и большинством других углеводов она «добра к зубам», поскольку она не является значимым субстратом для бактерий полости рта, и, соответственно, продуцирование кислоты из изомальтулозы во рту является слишком медленным, чтобы способствовать разрушению зубов. Другим преимуществом применения изомальтулозы в качестве вспомогательного вещества для получения прессованных продуктов является то, что таблетки могут быть спрессованы непосредственно без использования связующего и без контролируемого гранулирования, как показано в Примерах.

Соответственно, согласно настоящему изобретению предложен продукт, предпочтительно прессованный продукт и порошковый продукт, который благоприятен для зубов и удобен для потребителя. В частности, согласно настоящему изобретению предложен продукт, предпочтительно прессованный продукт и порошковый продукт, который содержит по меньшей мере пробиотические бактерии в качестве активного ингредиента и изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества. Согласно предпочтительному варианту реализации прессованный продукт представляет собой таблетку и более предпочтительно таблетку для рассасывания или жевательную таблетку. Продукт предпочтительно содержит молочнокислые бактерии, которые в целом признаны полезными в качестве пробиотиков или «пробиотически активных» организмов, т.е. организмов, которые могут благоприятно влиять на животных-хозяев или людей-хозяев.

Продукт согласно настоящему изобретению содержит в предпочтительном варианте реализации бактерии рода *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* и/или *Enterococcus* или смесь любых из них. Предпочтительно продукт согласно настоящему изобретению содержит бактерии, выбранные из группы, состоящей из, но не ограничивающейся перечисленными: *Streptococcus salivarius*, предпочтительно штамм K12 или штамм ENT-K12, M18, 24SMB, Rosell[®]-83 или HA-188, но более

предпочтительно штамм K12, ENT-K12 или M18 и наиболее предпочтительно штамм K12 и ENT-K12, соответственно, *Lactobacillus rhamnosus*, предпочтительно штамм LGG, *Lactobacillus casei*, предпочтительно штамм 431, *Lactobacillus paracasei*, предпочтительно штамм LP-33 (также обозначенный как GMNL-32 или GM-080) или
 5 штамм GMNL-133, *Lactobacillus fermentum*, предпочтительно штамм LC40, *Lactobacillus crispatus*, предпочтительно штамм M247, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, предпочтительно штамм BB-12, *Lactobacillus plantarum*, предпочтительно штамм 299v, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus reuteri protectis* и *Streptococcus dentisani*, или смеси любых из указанных штаммов, предпочтительно двух из указанных
 10 штаммов.

Как общеизвестно в данной области техники и показано в нескольких клинических исследованиях, пробиотические организмы обладают благоприятным для здоровья влиянием и даже могут применяться для лечения различных заболеваний; см., например,
 15 Wescombe *et al.*, Future Microbiol. (2012) 7(12), 1355-1371; Zupancic *et al.*, Probiotics Antimicrob Proteins (2017) 9(2), 102-110; Wilcox *et al.*, Clin Microbiol Infect (2019) 25(6), 673-680; Marom *et al.*, Medicine (Baltimore) (2016) 95(6), e2695; Clark, Curr Opin Immunol (2020) 66, 42-49; Bertuccioli *et al.*, Nutrafoods (2019) 2, 80-88. Соответственно, настоящее изобретение также относится к продукту для применения в лечении отита,
 20 предпочтительно отита среднего уха; инфекций верхних дыхательных путей, предпочтительно тонзиллита или фарингита; инфекций нижних дыхательных путей, предпочтительно бронхита или пневмонии; заболеваний и воспалений полости рта, предпочтительно кариеса, мукозита полости рта, периодонтита, кандидоза и/или красного плоского лишая полости рта; галитоза; кожных расстройств, предпочтительно
 25 акне и/или дерматита; желудочно-кишечных проблем; аллергий или иммунных заболеваний, предпочтительно аллергического ринита, или мастита у субъекта.

Кроме того, продукт можно применять для поддержания здоровой микрофлоры полости рта, здоровой микрофлоры верхних и нижних дыхательных путей, здоровой кожи,
 30 улучшения контроля веса, поддержания здоровой микрофлоры кишечника, здоровой флоры влагалища; поддержания нормального пищеварения или поддержания здоровой перистальтики кишечника, частоты дефекации и/или здорового стула, консистенции и/или вида стула у субъекта.

Настоящее изобретение также относится к способу получения продукта, содержащего пробиотические бактерии и изомальтулозу, где указанный способ включает по меньшей мере смешивание пробиотических бактерий с изомальтулозой, необязательно с дополнительными вспомогательными веществами и/или активными ингредиентами.

- 5 Способ получения прессованного продукта согласно настоящему изобретению дополнительно включает прессование смеси. Чтобы гарантировать низкую активность воды продукта, вспомогательные вещества высушивают перед прессованием таблеток. Кроме того, во время прессования таблеток предотвращается выделение чрезмерного
- 10 тепла, и прессование выполняется под давлением, которое позволяет уплотнять смесь, но не является смертельным для пробиотического организма.

Дополнительные варианты реализации настоящего изобретения будут понятны из приведенного ниже описания, Фигур и Примеров.

15 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: Примерная технологическая схема изготовления для прессованных продуктов, содержащих пробиотики, в частности, *S. salivarius* K12, и изомальтулозу, путем сухого прессования.

- Фиг. 2:** Примерная технологическая схема изготовления для прессованных продуктов, содержащих пробиотики, в частности, *S. salivarius* K12, и изомальтулозу, включая
- 20 этап влажного гранулирования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Настоящее изобретение относится к продукту/композиции, которая содержит по
- 25 меньшей мере пробиотический микроорганизм в качестве активного ингредиента и изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества. В частности, авторы настоящего изобретения нашли в целом полезную пробиотическую композицию в форме продукта, предпочтительно в форме прессованного продукта или в форме порошкового продукта, такого как саше, содержащее жизнеспособные, пробиотически активные организмы, и
- 30 способ его получения. В отношении прессованного продукта авторы настоящего изобретения нашли способ получения, с помощью которого лекарственная форма в виде таблетки с пробиотиками, содержащая пробиотически активные организмы и изомальтулозу в качестве объемообразующего агента, может быть получена путем сухого прессования в таблеточном прессе. Кроме того, эксперименты, выполненные в

соответствии с настоящим изобретением, показали, что указанная лекарственная форма в виде таблетки с пробиотиками также может быть получена путем прессования таблеток, включая этап влажного гранулирования. Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению изомальтулозы в качестве вспомогательного вещества в продукте и, в частности, в прессованном продукте и порошковом продукте согласно настоящему изобретению.

Когда признаки/варианты реализации/характеристики описаны в связи с «продуктом» или «продуктом согласно настоящему изобретению», они в целом относятся к соответствующей композиции и также применимы к прессованному продукту, а также к порошковому продукту, если не указано иное. Таким образом, все признаки, описанные в отношении «продукта» или «продукта согласно настоящему изобретению», являются признаками, которые относятся к прессованному продукту и порошковому продукту, если не указано иное.

Согласно одному варианту реализации продукт согласно настоящему изобретению представляет собой прессованный продукт и предпочтительно таблетку. Таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, обычно получаемые путем однократного или многократного прессования порошков или гранул. Они могут быть покрытыми или непокрытыми. Таблетки обычно представляют собой твердые цилиндры правильной округлой формы, торцевые поверхности которых являются плоскими или выпуклыми, а края могут быть скошены. Они могут иметь линии или отметки для разделения (риска), символы или другие маркировки. Таблетки представляют собой однодозовые препараты, предназначенные для перорального введения. Некоторые предназначены для проглатывания целиком, некоторые – после разжевывания, а некоторые – после измельчения, некоторые предназначены для растворения или диспергирования в воде перед приемом, и некоторые предназначены для удержания во рту, где активный(ые) ингредиент(ы) высвобождается(ются).

Различные категории таблеток включают: таблетки, не покрытые оболочкой; таблетки, покрытые оболочкой (включая покрытые пленочной оболочкой и покрытые сахаром таблетки); растворимые таблетки; диспергируемые таблетки; шипучие таблетки; жевательные таблетки; таблетки для применения во рту (включая подъязычные и буккальные таблетки); и таблетки с модифицированным высвобождением (включая таблетки с отсроченным высвобождением (таблетки с устойчивым к среде

желудка/кишечнорастворимым покрытием) и таблетки с замедленным высвобождением (таблетки с пролонгированным высвобождением/таблетки с пролонгированным высвобождением)).

- 5 Таблетки для применения во рту, такие как жевательные таблетки и таблетки для рассасывания, наиболее предпочтительно таблетки для рассасывания, являются предпочтительной формой доставки, поскольку особенно дети ассоциируют таблетки для рассасывания с конфетами и поскольку рассасывать таблетку обычно удобнее, чем глотать целую таблетку, что приводит к высокому принятию такого продукта. Таким
- 10 образом, согласно предпочтительному варианту реализации прессованный продукт согласно настоящему изобретению представляет собой таблетку для применения во рту, предпочтительно жевательную таблетку или таблетку для рассасывания, наиболее предпочтительно таблетку для рассасывания.
- 15 Жевательные таблетки обычно не покрыты оболочкой и предназначены для разжевывания перед проглатыванием. Таблетки для применения во рту также обычно не покрыты оболочкой и обычно изготовлены для осуществления медленного высвобождения и местного действия активного(ых) ингредиента(ов) (например, прессованные таблетки для рассасывания) или высвобождения и всасывания
- 20 активного(ых) ингредиента(ов) под языком (подъязычные таблетки) или в других частях рта (буккальные) для системного действия.

- Согласно другому варианту реализации продукт согласно настоящему изобретению представляет собой порошковый продукт и предпочтительно пероральный порошок, т.е.
- 25 порошок для перорального введения. Пероральные порошки представляют собой препараты, состоящие из твердых, рыхлых, сухих частиц различной степени мелкодисперсности. Они содержат одно или более активных веществ со вспомогательными веществами или без них и, при необходимости, одобренный краситель и вкусоароматическое вещество. Их обычно вводят в воде или с водой или
- 30 другой подходящей жидкостью, или их также можно проглатывать непосредственно.

Изомальтулоза представляет собой дисахаридный углевод, состоящий из глюкозы и фруктозы и похожий по вкусу на сахарозу (столовый сахар) с половиной сладости. Глюкоза и фруктоза связаны альфа-1,6-гликозидной связью (химическое название: 6-0-

α -D-глюкопиранозил-D-фруктоза). Изомальтулоза, также известная под торговым названием палатиноза, изготавливается путем ферментативной перегруппировки (изомеризации) сахарозы из свекловичного сахара. В европейском патенте 0 028 905 B1, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки, в целом описано применение изомальтулозы в качестве разбавителя в таблетках, а также способы получения таких таблеток.

Одним из преимуществ изомальтулозы является то, что по сравнению с сахарозой и большинством других углеводов она не является существенным субстратом для бактерий полости рта. Следовательно, продуцирование кислоты из изомальтулозы во рту слишком медленное, чтобы способствовать разрушению зубов, и, таким образом, изомальтулоза «добра к зубам». Ферментация углеводов бактериями во рту (в частности, на зубах) вызывает образование зубного налета и оральных кислот. Кислота инициирует деминерализацию зубов и разрушение зубов (кариес зубов). Изомальтулоза в значительной степени устойчива к ферментации бактериями полости рта и является первым углеводом в своем роде с незначительной продукцией кислоты на зубах, как показано с помощью pH-телеметрии. Доказательства являются убедительными и обеспечивают основу для заявлений о «доброте к зубам», одобренных как Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, так и европейскими органами после положительного заключения Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов. Кроме того, продукт согласно настоящему изобретению признан «безвредным для зубов» («дружественным по отношению к зубам»), что было определено с помощью стандартизированных pH-телеметрических испытаний *in vivo*, проведенных испытательными центрами, аккредитованными компанией Aktion Zahnfreundlich (Швейцария). Продукт считается «безвредным для зубов», если он не имеет значительного кариогенного и эрозионного потенциала у здоровых людей при обычных условиях использования.

Это имеет особое значение для таблеток и порошков для применения во рту, таких как прессованный продукт и порошковый состав согласно настоящему изобретению.

Другим преимуществом применения изомальтулозы в качестве растворителя для получения прессованных продуктов является то, что таблетки могут быть спрессованы непосредственно без использования связующего и без контролируемого

гранулирования. Способ получения продукта согласно настоящему изобретению будет подробно описан ниже.

5 Еще одним благоприятным признаком прессованного продукта согласно настоящему изобретению, который, как представляется, связан с присутствием изомальтулозы, является его длительное время распадаемости. В частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению имеет более длительное время распадаемости, чем соответствующие таблетки с изомальтом в качестве вспомогательного вещества, как показано в Примерах. Из-за такого длительного времени распадаемости прессованный
10 продукт дольше остается в полости рта во время рассасывания. Это особенно полезно, когда пробиотические бактерии содержатся в прессованных продуктах, которые предназначены для применения в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, заболеваний и воспалений полости рта и галитоза или которые используются для поддержания здоровой микрофлоры полости рта, здоровой микрофлоры верхних и
15 нижних дыхательных путей, поскольку более длительное время рассасывания позволяет пробиотическим бактериям эффективно колонизировать полость рта и дыхательные пути. В этом контексте порошковый состав также является очень подходящим, поскольку он растворяется во рту и остается в полости рта во время растворения и, соответственно, также остается достаточно долго в полости рта, чтобы обеспечить
20 колонизацию.

Поскольку изомальтулоза является «доброй к зубам», длительное время рассасывания прессованного продукта и распределение порошкового продукта в полости рта, соответственно, не оказывает негативного влияния на здоровье зубов, и даже когда
25 продукт содержит пробиотические бактерии, которые скорее действуют в желудочно-кишечном тракте, предпочтительно использовать прессованный продукт или саше, поскольку, например, таблетки для рассасывания больше напоминают конфету, чем лекарственное средство или полезное для здоровья вещество. Кроме того, для большинства людей рассасывать таблетку или вводить порошок удобнее, чем глотать
30 таблетку.

Таким образом, согласно одному варианту реализации время распадаемости прессованного продукта согласно настоящему изобретению составляет более 5 минут, предпочтительно от 10 до 30 минут, более предпочтительно от 10 до 15 минут и наиболее

предпочтительно от 10 до 11 минут. Для сравнения, соответствующая таблетка, содержащая изомальт в качестве вспомогательного вещества, имеет время распадаемости примерно 5 минут; см. Примеры.

- 5 Кроме того, количество жизнеспособных пробиотически активных микроорганизмов, в частности, *Streptococcus salivarius*, было выше в таблетках, содержащих изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества, чем в соответствующих таблетках, содержащих изомальт, хотя для получения прессованных продуктов использовалось одинаковое количество бактерий; см. Пример 1. Соответственно, состав согласно настоящему
- 10 изобретению, т.е. применение изомальтулозы в продукте согласно настоящему изобретению, оказывает благоприятное влияние на выживаемость пробиотически активных микроорганизмов.

Как следует из Примера 1 и Таблицы 3, во время изготовления таблеток, содержащих

15 изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества, жизнеспособность клеток в таблетках снижалась лишь с $1,30 \times 10^{10}$ КОЕ/г и $1,04 \times 10^{10}$ КОЕ/г, соответственно, перед прессованием до $1,22 \times 10^{10}$ КОЕ/г и $9,60 \times 10^9$ КОЕ/г непосредственно после прессования, т.е. в свежеприготовленной таблетированной композиции. Это соответствует снижению жизнеспособности клеток в среднем лишь примерно на 7% во время прессования

20 таблеток. Таким образом, применение изомальтулозы в качестве вспомогательного вещества в прессованном продукте согласно настоящему изобретению приводит к тому, что жизнеспособность клеток во время прессования в таблеточном прессе не снижается более чем на 10%, предпочтительно не более чем на 8% и, в частности, не более чем на 7%. Снижение жизнеспособности клеток рассчитывают как: ([общее число

25 жизнеспособных клеток, присутствующих в 1 г смеси до прессования] - [общее число клеток, присутствующих в 1 г свежеприготовленной таблетированной композиции]), деленное на [общее число жизнеспособных клеток, присутствующих в 1 г смеси до прессования], умноженное на [100%].

- 30 Кроме того, прессованный продукт согласно настоящему изобретению имеет твердость (устойчивость к дроблению) приблизительно от 70 до 85 Н и от 6 до 10 Кп, соответственно, что сравнимо с твердостью соответствующих таблеток с изомальтом. Твердость таблетки представляет собой силу (нагрузку), необходимую, чтобы таблетка распалась. Прессованный продукт согласно настоящему изобретению дополнительно

имеет истираемость примерно 1,2-1,5%, что сравнимо с истираемостью соответствующих таблеток с изомальтом. Истираемость описывает тенденцию твердого вещества распадаться на более мелкие части под давлением или при контакте.

5 Активность воды продукта важна для его срока годности. В частности, низкая активность воды обеспечивает высокую выживаемость пробиотических бактерий, что важно для эффективности продукта согласно настоящему изобретению. Активность воды прессованного продукта согласно настоящему изобретению непосредственно после прессования составляет от примерно 0,1 до 0,2, предпочтительно от 0,11 до 0,15 и
10 в среднем примерно 0,14 и незначительно увеличивается с течением времени. Активность воды соответствующего продукта с изомальтом выше, как следует из Примеров. Активность воды порошкового продукта согласно настоящему изобретению составляет от примерно 0,12 до 0,13 после получения, и, таким образом, оба продукта имеют большой срок годности. Таким образом, активность воды продукта согласно
15 настоящему изобретению составляет от 0,11 до 0,15 после получения.

Международная научная ассоциация по пробиотикам и пребиотикам определяет «пробиотики» как «живые микроорганизмы, которые при введении в надлежащих количествах приносят пользу для здоровья хозяина». Эти микроорганизмы, которые
20 состоят в основном из бактерий, но также включают дрожжи, естественным образом присутствуют в ферментированных пищевых продуктах, могут быть добавлены к другим пищевым продуктам и доступны в виде пищевых добавок, таких как продукт согласно настоящему изобретению. В принципе, любой пробиотический штамм может быть включен в состав продукта согласно настоящему изобретению. Польза для здоровья в
25 основном была продемонстрирована для конкретных пробиотических штаммов следующих родов: *Aerococcus*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Melissococcus*, *Micrococcus*, *Pediococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Weissella*. Таким образом, продукт согласно настоящему изобретению, в
30 частности, прессованный продукт и порошковый продукт, предпочтительно содержит виды любого из этих родов или их смеси.

Распространенные микроорганизмы, которые могут быть включены в состав продукта согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются следующими:

Молочнокислые бактерии: Род *Lactobacilli* spp.; Виды: *Lactobacillus acidophilus*, *L. alimentarius*, *L. amylovorus*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. cellobiosus*, *L. crispatus*, *L. curvatus*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaris*, *L. delbrueckii* spp. *lactis*, *L. farciminus*, *L. fermentum*,
 5 *L. gallinarum*, *L. helveticus*, *L. johnsonii*, *L. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. sake*, *L. salivarius*; Род: *Streptococcus* spp. Виды: *Streptococcus salivaris* spp.,
S. salivarius (например, *K12* или *ENT-K12*), *S. dentisani*, *S. faecalis*, *S. faecium*; Род:
Lactococcus ssp., Виды: *L. lactis cremoris*, *L. lactis*; Род: *Leuconostoc*, Виды: *Lc.*
mesenteroides; и Род: *Pediococcus* spp., Виды: *P. pentosaceus*, *P. acidilactici*.

10

Бифидобактерии: Род: *Bifidobacterium* spp., Виды: *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*,
B. breve, *B. essensis*, *B. infantis*, *B. laterosporum*, *B. thermophilum*, *B. longum*.

Пропионовые бактерии: Род: *Propionibacterium* spp., Виды: *P. acidipropionici*, *P.*
 15 *freudenreichii*, *P. jensenii*, *P. thoenii*.

Энтеробактерии: Род: *Enterococcus* spp., Виды: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*.

Спорулированные бактерии: Род: *Bacillus* spp., Виды: *B. alcalophilus*, *B. cereus*, *B. clausii*,
 20 *B. coagulans*, *B. subtilis*.

Другие бактерии: Род: *Escherichia coli*, Вид: *E. coli*; Род: *Sporolactobacillus* spp. Вид: *S.*
inulimus.

25 Дрожжи: Род: *Saccharomyces* spp., Виды: *S. cerevisiae (boulardii)*; выделенные из плодов
 личи в Индонезии также были приняты и использованы в качестве пробиотиков.

Согласно предпочтительному варианту реализации продукт согласно настоящему
 изобретению содержит молочнокислые бактерии или бифидобактерии, предпочтительно
 30 упомянутые выше. В настоящем документе термин «молочнокислые бактерии»
 относится к грамположительным, микроаэрофильным или анаэробным бактериям,
 которые ферментируют сахара с продуцированием кислот, включая молочную кислоту
 в качестве преимущественно продуцируемой кислоты, уксусную кислоту, муравьиную

кислоту и пропионовую кислоту. Молочнокислые бактерии являются особенно предпочтительными.

Согласно конкретному предпочтительному варианту реализации пробиотические бактерии выбраны из группы, состоящей из: *Streptococcus salivarius*, предпочтительно штамма K12 (DSM 13084; BAA-1024), ENT-K12 (DSM 34540), 24SMB (DSM 23307), M18 (ATCC BAA-2593; DSM 14685), Rosell®-83 или HA-188, но более предпочтительно штамма K12 или M18, и наиболее предпочтительно штамма K12 и ENT-K12, соответственно, *Lactobacillus rhamnosus*, предпочтительно штамма LGG (ATCC 53103; US 483928), *Lactobacillus casei*, предпочтительно штамма 431 (ATCC 55544), *Lactobacillus paracasei*, предпочтительно штамма LP-33 (также обозначенного как GMNL-32 или GM-080; CCTCC M 204012, US 6994848 B2) или штамма GMNL-133 (CCTCC M 2011331, EP 2581461 B1), *Lactobacillus fermentum*, предпочтительно штамма LC40 (CECT5716, US 7468270 B2), *Lactobacillus crispatus*, предпочтительно штамма M247 (LMG P-23257, EP 1930018 A1), *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*, предпочтительно штамма BB-12 (DSM 15954, EP 2990045 B1), *Lactobacillus plantarum*, предпочтительно штамма 299v (DSM 9843), *Lactococcus lactis* (Zamfir et al. 2016 Int J Food Sci Technol, 51, 2164–2170), *Enterococcus faecalis* (DSM 16440), *Lactobacillus reuteri protectis* (DSM 17938); *Streptococcus dentisani* (CECT7746) и/или любых их комбинаций.

Номер доступа, начинающийся с «DSM», указывает на то, что штамм депонирован в Deutsche Sammlung von Mikroorganismen Und Zellkulturen GmbH (DSMZ), Mascheroder Weg 1b, D-38124 Брауншвейг, ГЕРМАНИЯ; номер, начинающийся с «ATCC», указывает на то, что штамм депонирован в Американской коллекции типовых культур (ATCC), а/я 1549, Манассас, Виржиния 20108, США; номер, начинающийся с «CCTCC», указывает на то, что штамм депонирован в Китайском центре коллекций типовых культур (CCTCC), Колледж наук о жизни, Уханьский университет, Ухань 430072, Китай; номер, начинающийся с «CECT», указывает на то, что штамм депонирован в Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), Edificio 3 CUE, Parc Científic Universitat de Valencia, Catedrático Augustín Escardino 9, 46980 Патерна (Валенсия); номер, начинающийся с «LMG», указывает на то, что штамм депонирован в BCCM/LMG Bacteria Collection, Laboratorium voor Microbiologie, Ghent University, K.L. Ledeganckstraat 35, B-9000 Гент, Бельгия.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации штамм представляет собой *S. salivarius* K12, который находится в открытом доступе в Американской коллекции типовых культур (АТСС), а/я 1549, Манассас, Виржиния 20108, США под номером доступа ВАА-1024.

5

Согласно одному предпочтительному варианту реализации штамм представляет собой *S. salivarius* ENT-K12, который генетически идентичен *S. salivarius* K12 и который был депонирован в Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Inhoffenstraße 7B, 38124 Брауншвейг, Германия, и которому присвоен номер доступа DSM 34540 (дата депонирования: 22 февраля 2023 г.). Депозитом является компания Probionet GmbH, Шютценштрассе 380, 9100 Херизау, Швейцария.

10

Однако настоящее изобретение не ограничивается указанными выше конкретными микроорганизмами. Специалист в данной области техники определит те микроорганизмы, которые можно применять в продукте в соответствии с настоящим изобретением. Очень важным вариантом реализации настоящего изобретения является комбинация (объединение) двух или более из упомянутых выше пробиотически активных организмов, таких как, например, препарат, содержащий пробиотически активный вид *Lactobacillus* и пробиотически активный вид *Streptococcus*.

20

Продукт согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит следующие пробиотически активные организмы:

25

30

- *Streptococcus salivarius*, предпочтительно K12, ENT-K12 или M18
- *Lactobacillus rhamnosus*, предпочтительно штамм LGG
- *Lactobacillus casei*, предпочтительно штамм 431
- *Lactobacillus paracasei*, предпочтительно штамм LP-33 и/или GMNL-133
- *Lactobacillus fermentum*, предпочтительно штамм LC40
- *Lactobacillus crispatus*, предпочтительно штамм M247
- *Lactobacillus plantarum*, предпочтительно штамм 299v
- *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, предпочтительно штамм BB-12
- *Lactococcus lactis*
- *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus rhamnosus*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12, и штамм *Lactobacillus rhamnosus* LGG;

- *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus casei*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12 и *Lactobacillus casei* 431;
- *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus fermentum*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12, и штамм *Lactobacillus fermentum* LC40;
- 5 • *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus crispatus*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12, и штамм *Lactobacillus crispatus* M247;
- *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus plantarum*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12, и штамм *Lactobacillus plantarum* 299v;
- *Streptococcus salivarius* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, предпочтительно
- 10 *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12, и штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12;
- *Streptococcus salivarius* и *Lactococcus lactis*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12 и *Lactococcus lactis*;
- *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus paracasei*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12 и *Lactobacillus paracasei* LP-33;
- 15 • *Streptococcus salivarius* и *Lactobacillus paracasei*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12 или ENT-K12, и *Lactobacillus paracasei* GMNL-133.

Согласно одному варианту реализации любая из вышеупомянутых комбинаций, которая

20 включает штамм *Streptococcus salivarius*, включает *Streptococcus salivarius* K12.

Согласно одному варианту реализации любая из вышеупомянутых комбинаций, которая

включает штамм *Streptococcus salivarius*, включает *Streptococcus salivarius* ENT-K12.

25 Безусловно, также возможны и включены комбинации любых других вышеупомянутых штаммов и/или трех, четырех или более вышеупомянутых штаммов.

Помимо пробиотических микроорганизмов и изомальтулозы продукт согласно

настоящему изобретению содержит в одном варианте реализации одно или более

30 дополнительных вспомогательных веществ и/или активных ингредиентов.

Дополнительные активные ингредиенты могут представлять собой соединения, которые поддерживают и/или стимулируют иммунную систему, такие как витамины и минералы. Они включают, но не ограничиваются ими, витамин А, витамин D3, витамин B6, витамин

С, фолиевую кислоту, витамин В12, железо, цинк, медь, селен и их комбинации. Согласно предпочтительному варианту реализации дополнительный активный ингредиент представляет собой витамин D3 (холекальциферол), например, в форме премикса.

5

Другим активным ингредиентом, который предпочтительно присутствует в порошковом продукте согласно настоящему изобретению, являются фруктоолигосахариды (ФОС). ФОС представляют собой олигосахаридные фруктаны и обладают рядом интересных свойств, включая низкую интенсивность сладости; они также не содержат калорий, не являются кариогенными и считаются растворимым пищевым волокном. Кроме того, ФОС обладают важными благоприятными физиологическими эффектами, такими как пребиотический эффект, улучшенное всасывание минералов и снижение уровня сывороточного холестерина, триацилглицеридов и фосфолипидов. Кроме того, ФОС имеет статус GRAS (признанный полностью безвредным - обозначение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), указывающее на то, что эксперты считают безопасным химическое вещество или вещество, добавленное в пищу).

10
15

Вспомогательные вещества являются полезными и/или необходимыми для приготовления твердых лекарственных форм. Они вносят большой вклад в свойства текучести смесей, свойства прессования при приготовлении таблеток, свойства распадаемости для равномерной распадаемости, свойства прилипания, при которых порошок прилипает к поверхности пуансонов для прессования таблеток, чтобы получить дефекты на поверхности таблеток, укупорку, при которой верхняя часть таблеток отслаивается в форме колпачка во время прессования, ламинирование, при котором таблетку отслаивают слоистым способом, и связывающие свойства для повышения твердости таблеток.

20
25

Вспомогательные вещества включают объемобразующие агенты, разбавители, носитель, связующие, смазывающие агенты/препятствующие комкованию агенты, разрыхлители, консерванты, красители или вкусоароматические вещества. Вспомогательные вещества предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми и/или приемлемыми для потребления человеком.

30

Приемлемые носители/объемообразующие агенты, подходящие для применения при введении жизнеспособных пробиотических микроорганизмов, хорошо известны специалистам в данной области техники; см., например, руководство Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Gennaro, ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa., включенное в настоящий документ посредством ссылки. Предпочтительно носитель/объемообразующий агент представляет собой фармацевтически приемлемый носитель/объемообразующий агент и/или носитель/объемообразующий агент, приемлемый для потребления человеком. Приемлемые носители/объемообразующие агенты, подходящие для применения с пробиотически активными микроорганизмами в прессованном продукте согласно настоящему изобретению, обычно представляют собой твердые носители, известные в данной области техники, и включают, но не ограничиваются ими, карбонат магния; стеарат магния; целлюлозы; тальк; сахара, такие как фруктоза, сахароза, маннит, сорбит, ксилит, лактоза; заменители сахара, такие как изомальт; крахмалы; мальтодекстрин; разные виды муки; (фруктозо-)олигосахариды и обезжиренное молоко и аналогичные пищевые порошки, но не ограничиваются ими.

Типичные разбавители, в качестве примера, представляют собой: крахмалы; лактозу; маннит; каолин; фосфат или сульфат кальция; неорганические соли, такие как хлорид натрия; и порошковые сахара и заменители сахара, как упомянуто выше, или целлюлозы.

Типичные связующие включают крахмал; желатин; сахара, такие как лактоза, фруктоза и глюкоза; и тому подобное. Также удобными являются природные и синтетические камеди, включая гуммиарабик; альгинаты; камедь бобов рожкового дерева; метилцеллюлозу, например, гидроксипропилметилцеллюлозу (HMPC); поливинилпирролидин (PVP) трагакант; PVP K-30; PVP K-25; ксантановую камедь; и тому подобное. Полиэтиленгликоль (ПЭГ 4000 или ПЭГ 6000); этилцеллюлоза; и воски также могут служить в качестве связующих, а также Nu-BIND[®] и CompactCel[®]DIS.

Смазывающие агенты и препятствующие комкованию агенты для предотвращения прилипания во время изготовления и для предотвращения образования комков включают способствующие скольжению твердые вещества, такие как тальк, диоксид кремния, стеарат магния и кальция, полиэтиленгликоль, стеариновую кислоту, гидрогенизированные растительные масла, смесь рисового экстракта, например, Nu-MAG[®], CompactCel[®]LUB, в частности, CompactCel[®] F clear 290.02 LUB, смесь овсяных

волокон, например, CompactCel[®] F 200.28 LUB, картофельный крахмал, гуммиарабик, CompactCel[®]FLO, Nu-FLOW[®], диоксид кремния, трифосфат кальция и рисовую шелуху, например, Nu-FLOW[®] или CompactCel[®]FLO.

- 5 Разрыхлители представляют собой вещества, которые набухают при увлажнении, разрушая композицию и высвобождая *S. salivarius* или экстракт. Разрыхлители включают крахмалы; глины; целлюлозы; альгины и камеди; более конкретно кукурузный крахмал и картофельный крахмал; метилцеллюлозу; агар; бентонит; древесную целлюлозу; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; гуаровую камедь;
- 10 цитрусовую мякоть; карбоксиметилцеллюлозу; порошковую губку; диоксид кремния; и лаурилсульфат натрия.

- Ароматизирующие агенты известны специалисту в данной области техники и могут быть любого типа, который придает хороший вкус (или по меньшей мере другой вкус)
- 15 прессованному продукту. Указанные вкусоароматические вещества включают, но не ограничиваются ими, клубнику, мяту, апельсин, банан, маракуйю, какао, ментол, юзу, лимон и/или их комбинации, предпочтительно маракуйю, какао и ментол; юдзу и мяту; апельсин и мяту.

- 20 В принципе могут быть получены порошковые составы, содержащие только активный ингредиент, в данном случае пробиотик, но предпочтительно, подобно тому, что упомянуто выше для прессованного продукта, вспомогательные вещества присутствуют и, в частности, например, упомянутые выше, т.е. носитель, смазывающие агенты, препятствующие комкованию агенты, разрыхлители, консерванты, красители и/или
- 25 вкусоароматические добавки. Вспомогательные вещества предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми и/или приемлемыми для потребления человеком.

- Согласно одному варианту реализации прессованный продукт согласно настоящему изобретению дополнительно содержит смазывающий агент/препятствующий
- 30 комкованию агент и необязательно вкусоароматическое вещество. Это относится, в частности, к прессованному продукту, полученному сухим прессованием. Согласно одному варианту реализации прессованный продукт согласно настоящему изобретению дополнительно содержит смазывающий агент/препятствующий комкованию агент и связующее и необязательно вкусоароматическое вещество. Это относится, в частности,

- к прессованному продукту, полученному путем прессования, включая этап влажного гранулирования. Согласно одному варианту реализации порошковый продукт согласно настоящему изобретению не содержит какого-либо дополнительного вспомогательного вещества, но необязательно дополнительно содержит препятствующий комкованию агент или вкусоароматическое вещество. Согласно одному варианту реализации порошковый продукт согласно настоящему изобретению не содержит какого-либо дополнительного вспомогательного вещества, но необязательно дополнительно содержит препятствующий комкованию агент и вкусоароматическое вещество.
- 5
- 10 Для получения сладкого вкуса продукта согласно настоящему изобретению прессованные продукты, в частности, таблетки, и порошковые продукты дополнительно содержат стевию. Стевия представляет собой природный подсластитель и заменитель сахара, получаемый из листьев растения вида *Stevia rebaudiana*. Таким образом, согласно одному варианту реализации продукт согласно настоящему изобретению дополнительно
- 15 содержит природный подсластитель, предпочтительно, стевию.

В последние годы из-за растущего интереса потребителей к благополучию и природным пищевым продуктам постепенно увеличилось использование природных добавок вместо синтетических добавок в пищевой промышленности, а также использование

20 заменителей сахара. В частности, в фармацевтических препаратах и функциональных пищевых продуктах для здоровья безопасность и экологически благоприятные факторы в производственных способах считаются важными, и, соответственно, разрабатываются многие продукты, содержащие натуральные компоненты, и их объем рынка также увеличивается.

25 Соответственно, согласно предпочтительному варианту реализации продукт согласно настоящему изобретению не содержит сахара, а только сахарозаменитель изомальтулозу и необязательно (в частности, в случае порошкового продукта) ФОС, и дополнительно необязательно природный подсластитель стевию. Кроме того, согласно одному варианту

30 реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению, действительно содержит как можно меньше добавок и, таким образом, дополнительно содержит (в дополнение к изомальтулозе и пробиотическим бактериям) только смазывающий агент/препятствующий комкованию агент в качестве вспомогательного вещества, но не содержит других вспомогательных веществ, таких как

связующие или разрыхлители, или даже не содержит дополнительных вспомогательных веществ. В частности, согласно одному варианту реализации прессованный продукт согласно настоящему изобретению дополнительно содержит в качестве вспомогательного вещества только смазывающий агент/препятствующий комкованию агент, но не содержит других вспомогательных веществ, таких как связующие или разрыхлители.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению действительно содержит как можно меньше добавок и, таким образом, дополнительно содержит (в дополнение к изомальтулозе и пробиотическим бактериям) только смазывающий агент/препятствующий комкованию агент и связующее в качестве вспомогательных веществ, но не содержит других вспомогательных веществ, таких как разрыхлители.

Согласно одному варианту реализации порошковый продукт согласно настоящему изобретению, который содержит пробиотические бактерии, изомальтулозу и необязательно ФОС, не содержит каких-либо дополнительных вспомогательных веществ, но может необязательно содержать препятствующий комкованию агент в качестве вспомогательного вещества, что становится особенно важным для международного бизнеса, в частности, во время авиаперевозок.

Однако продукт согласно настоящему изобретению может содержать ароматизирующий агент, предпочтительно природную вкусоароматическое вещество и необязательно природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно предпочтительному варианту реализации смазывающий агент/препятствующий комкованию агент, содержащийся в продукте согласно настоящему изобретению, представляет собой стеарат магния или природную замену. Природные смазывающие агенты известны в данной области техники и представляют собой, например, неочищенный жиросодержащий порошок бобов, как описано в WO 2013/165131 A1, смесь рисового экстракта, например, продукт Nu-MAG[®] или продукт CompactCel[®] LUB (CompactCel[®] F clear 290.02 LUB, Biogrund GmbH, Хюнштеттен, Германия), смесь овсяных волокон, например, продукт CompactCel[®] LUB (CompactCel[®] F 200.28 LUB, Biogrund GmbH, Хюнштеттен, Германия) или другие продукты, такие как

картофельный крахмал или гуммиарабик. Согласно другому предпочтительному варианту реализации смазывающий агент/препятствующий комкованию агент, содержащийся в продукте согласно настоящему изобретению, представляет собой диоксид кремния или трифосфат кальция или природную замену. Природные 5 препятствующие комкованию агенты также известны в данной области техники и представляют собой, например, порошковую целлюлозу, такую как JELUCEL[®], нативный картофельный крахмал, инулин, рисовые волокна или рисовую шелуху, например, Nu-FLOW[®] или CompactCel[®]FLO. Согласно другому предпочтительному варианту реализации связующее, содержащийся в продукте согласно настоящему 10 изобретению, представляет собой НМРС или природную замену. Природные связующие представляют собой, например, CompactCel[®]DIS, NuBind[®] или прежелатинизированный кукурузный крахмал.

Согласно предпочтительному варианту реализации продукт, в частности, прессованный 15 продукт согласно настоящему изобретению, содержит любую из перечисленных выше пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, предпочтительно *S. salivarius* K12 и ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* M18 и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *L. rhamnosus* LGG, или *S. salivarius* K12 и *L. casei* 431, или *S. salivarius* ENT-K12 и *L. rhamnosus* LGG, или *S. salivarius* ENT-K12 и *L. casei* 431, а 20 также изомальтулозу, стеарат магния и вкусоароматическое вещество, предпочтительно выбранную из указанных выше, наиболее предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество. В качестве альтернативы, в прессованном продукте согласно настоящему изобретению стеарат магния заменен природным смазывающим агентом/препятствующим комкованию агентом, предпочтительно смесью овсяных 25 волокон, предпочтительно содержащей волокна овса, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] F 200.28 LUB, или смесью рисового экстракта, предпочтительно содержащей рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] F clear 290.02 LUB, или любым из Nu-MAG[®], картофельного 30 крахмала, гуммиарабика или рисовой шелухи, например, Nu-FLOW[®] или CompactCel[®] FLO, но наиболее предпочтительно смесью рисового экстракта.

Соответственно, согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из

пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG
5 или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло, например, продукт Nu-MAG[®], и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно,
10 природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S.*
15 *salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт,
20 микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S.*
25 *salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь овсяных волокон, предпочтительно содержащую овсяное волокно, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное
30

вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, стеарат магния, НМРС и вкусоароматическое вещество, предпочтительно выбранную из указанных выше, наиболее предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия. В качестве альтернативы, стеарат магния заменен природным смазывающим агентом/препятствующим комкованию агентом, предпочтительно смесью овсяных волокон, предпочтительно содержащей волокна овса, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] F 200.28 LUB, или смесью рисового экстракта, предпочтительно содержащей рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] F clear 290.02 LUB, или смесью рисового экстракта, предпочтительно содержащей рисовый экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло, например, продукт Nu-MAG[®], или картофельным крахмалом, гуммиарабиком, или рисовой шелухой, например, Nu-FLOW[®] или CompactCel[®] FLO, но наиболее предпочтительно смесью рисового экстракта, в прессованном продукте согласно настоящему изобретению.

Соответственно, согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый

экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло, например, продукт Nu-MAG[®], НМРС и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество.

5 Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, НМРС, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но 15 предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь овсяных волокон, предпочтительно содержащую овсяное волокно, микрокристаллическую 25 целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, НМРС, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно натуральный подсластитель, такой как стевия.

30 Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S.*

salivarius ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, стеарат магния, природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно NuBind[®], и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, стеарат магния, природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно CompactCel[®]DIS, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, стеарат магния, природный связующее, предпочтительно прежелатинизированный кукурузный крахмал, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S.*

salivarius K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло, например, продукт Nu-MAG[®], природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно NuBind[®], и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно NuBind[®], и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь овсяных волокон, предпочтительно содержащую овсяное волокно, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB,

природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно NuBind[®], и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

5

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло, например, продукт Nu-MAG[®], природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно CompactCel[®]DIS, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

10

15

20

25

30

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно CompactCel[®]DIS, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь овсяных волокон, предпочтительно содержащую овсяное волокно, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, природный связующее, такой как смесь волокон камеди, предпочтительно CompactCel[®]DIS, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло, например, продукт Nu-MAG[®], натуральный связующее, предпочтительно прежелатинизированный кукурузный крахмал, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S.*

salivarius ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel® LUB, природный связующее, предпочтительно
5 прежелатинизированный кукурузный крахмал, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт
10 согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S.*
15 *salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь овсяных волокон, предпочтительно содержащую овсяное волокно, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel® LUB, природный связующее, предпочтительно пре желатинизированный кукурузный крахмал, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно
20 клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт
25 согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь
30 рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло, например, продукт Nu-MAG®, натуральный связующее, предпочтительно прежелатинизированный кукурузный крахмал, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное

вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

5 Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь рисового экстракта, предпочтительно содержащую рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, природный связующее, предпочтительно прежелатинизированный кукурузный крахмал, и вышеупомянутую вкусоароматическое
10 вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно, природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, смесь овсяных
20 волокон, предпочтительно содержащую овсяное волокно, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, например, продукт CompactCel[®] LUB, природный связующее, предпочтительно пре желатинизированный кукурузный крахмал, и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно, но предпочтительно,
25 природный подсластитель, такой как стевия.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации продукт, в частности, порошковый продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных

выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также
5 изомальтулозу, ФОС, диоксид кремния и вкусоароматическое вещество, предпочтительно выбранную из указанных выше, наиболее предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество. В качестве альтернативы, диоксид кремния заменен трифосфатом кальция. В качестве альтернативы, в порошковом продукте согласно настоящему изобретению диоксид кремния и трифосфат кальция,
10 соответственно, заменяют природным препятствующим комкованию агентом, предпочтительно рисовой шелухой, например, продуктом Nu-FLOW[®] или CompactCel[®] FLO.

Соответственно, согласно одному варианту реализации продукт, в частности,
15 порошковый продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG
20 или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, ФОС, рисовую шелуху, предпочтительно Nu-FLOW[®], и вышеупомянутую вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно природный подсластитель, такой как
стевия.

25 Согласно одному варианту реализации продукт, в частности, порошковый продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, ФОС,
30 рисовую шелуху, предпочтительно CompactCel[®] FLO, и вышеупомянутую

вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество и необязательно природный подсластитель, такой как стевия.

5 Согласно другому предпочтительному варианту реализации продукт, в частности, порошок продукт согласно настоящему изобретению содержит любую из пробиотических бактерий или комбинаций пробиотических бактерий, перечисленных выше, предпочтительно *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и штамм *Lactobacillus*, в частности, *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. rhamnosus* LGG, 10 или *S. salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и *L. casei* 431, а также изомальтулозу, ФОС и вкусоароматическое вещество, предпочтительно выбранную из указанных выше, наиболее предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и необязательно природный подсластитель, такой как стевия.

15

Nu-MAG[®], Nu-FLOW[®], NuBind[®], CompactCel[®]LUB, CompactCel[®]FLO и CompactCel[®]DIS представляют собой природные вспомогательные вещества, т.е. природные смазывающие агенты, препятствующие комкованию агенты и связующие, соответственно. Они состоят из природных органических ингредиентов и не содержат, например, диоксида кремния или стеарата магния и, таким образом, подходят для 20 продуктов с «отметкой о чистоте». Например, Nu-MAG[®] представляет собой смесь рисового экстракта и содержит рисовый экстракт, рисовую шелуху, гуммиарабик и подсолнечное масло. Nu-FLOW[®] представляет собой рисовый концентрат (концентрат диоксида кремния из риса) и содержит рисовую шелуху. NuBind[®] представляет собой смесь волокон камеди и содержит гуаровую камедь, гуммиарабик, волокно агавы, рисовую шелуху и сироп агавы. CompactCel[®]LUB доступен в двух вариантах, т.е. либо содержащий рисовый экстракт, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло, либо овсяное волокно, микрокристаллическую целлюлозу и очищенное подсолнечное масло.

30

Необязательно можно использовать один или более дополнительных активных ингредиентов, которые представляют собой, например, упомянутые выше витамины и минералы. Согласно предпочтительному варианту реализации в качестве дополнительного активного ингредиента применяют витамин D3 (холекальциферол).

Витамин D3 может быть включен в состав продукта в виде премикса витамина D3, который содержит 2,5 мкг/мг витамина D3. Согласно одному варианту реализации продукт согласно настоящему изобретению содержит от 4 до 10 мкг витамина D3, т.е. холекальциферола. В частности, прессованный продукт предпочтительно содержит от 5 до 10 мкг витамина D3 и порошковый продукт содержит от 4 до 6 мкг витамина D3.

Содержание вспомогательного(ых) вещества (веществ) и активного(ых) ингредиента(ов) может варьироваться, и специалист в данной области техники осведомлен о том, как правильно смешивать ингредиенты для получения продукта, обладающего желаемыми свойствами, т.е. свойствами прессованного продукта, как описано выше, в отношении количества КОЕ, активности воды, времени распадаемости, средней массы, устойчивости к дроблению и/или истираемости, а также порошкового продукта в отношении количества КОЕ и активности воды.

15 Продукты согласно настоящему изобретению имеют массу, по меньшей мере достаточную для включения в состав или препарат 5 мг пробиотически активных организмов, предпочтительно для включения в состав по меньшей мере 30 мг пробиотического микроорганизма и только такую массу, которую все еще удобно вводить, т.е. рассасывать прессованный продукт и вводить порошковый продукт, 20 соответственно. Масса продукта может составлять от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, причем указанная масса прессованного продукта колеблется предпочтительно от примерно 500 мг до примерно 1000 мг, и масса порошкового продукта колеблется предпочтительно от примерно 500 мг до примерно 1500 мг. Предпочтительно прессованный продукт согласно настоящему изобретению весит примерно 800 мг \pm 10 25 мг, и порошковый продукт весит примерно 1500 мг.

Изомальтулоза составляет по меньшей мере 10% и до 97% продукта согласно настоящему изобретению. Предпочтительно количество изомальтулозы составляет от 50% до 97%, более предпочтительно от 58% до 96%

30

Согласно одному варианту реализации прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере 10% и до 97% изомальтулозы. Предпочтительно количество изомальтулозы составляет от 80% до 97%, более предпочтительно от 82% до 92%, более предпочтительно 82,8%, 83,2%, 85,3%, 85,7%,

90,2%, 90,6%, 91,4%, 91,5% или 91,9% прессованного продукта. Предполагая, что прессованный продукт согласно настоящему изобретению весит 810 мг, указанный прессованный продукт содержит от 81 мг до 786 мг изомальтулозы, предпочтительно от 648 мг до 786 мг, более предпочтительно от 664 мг до 745 мг, более предпочтительно примерно 670 мг, 674 мг, 691 мг, 694 мг, 731 мг, 734 мг, 740 мг, 741 мг или 744 мг изомальтулозы.

Согласно другому варианту реализации изомальтулоза составляет по меньшей мере 10% и до 97% порошкового продукта согласно настоящему изобретению. Предпочтительно количество изомальтулозы составляет от 50% до 97%, более предпочтительно от 58% до 96%. В частности, количество изомальтулозы составляет от 58% до 64%, и наиболее предпочтительно 58%, 60%, 62%, 63% или 64% (в том случае, если ФОС дополнительно присутствует в порошковом продукте), или от 92% до 96%, и наиболее предпочтительно 90%, 92%, 94%, 95% или 96% (в том случае, если ФОС не присутствует в порошковом продукте). Предполагая, что порошковый продукт согласно настоящему изобретению весит 1500 мг, указанный продукт содержит от 150 мг до 1455 мг изомальтулозы, предпочтительно от 750 мг до 1455 мг, более предпочтительно от 870 мг до 1450 мг. В частности, количество изомальтулозы в 1500 мг продукта составляет от 870 мг до 970 мг, наиболее предпочтительно 875 мг, 895 мг, 935 мг, 945 мг, 955 мг или 965 мг (в том случае, если ФОС дополнительно присутствует в порошковом продукте), или от 1350 мг до 1450 мг, наиболее предпочтительно 1355 мг, 1375 мг, 1415 мг, 1425 мг, 1435 мг, 1445 мг (в том случае, если ФОС не присутствует в порошковом продукте).

Пробиотические микроорганизмы составляют по меньшей мере 0,3% и до 20% продукта согласно настоящему изобретению. Продукт согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит от 5 мг до 160 мг пробиотических бактерий, более предпочтительно от 30 мг до 120 мг, наиболее предпочтительно 40 мг, 50 мг, 60 мг, 100 мг или 120 мг.

В случае прессованного продукта пробиотические микроорганизмы составляют по меньшей мере 0,6% и до 20% прессованного продукта согласно настоящему изобретению. Предпочтительно содержание пробиотических микроорганизмов составляет от 3% до 15%, более предпочтительно примерно 6,2%, 7,4%, 12,3% или 14,8%. Прессованный продукт содержит от 5 мг до 160 мг пробиотических бактерий,

предпочтительно от 30 мг до 120 мг, более предпочтительно 40 мг, 50 мг, 60 мг, 100 мг или 120 мг. В случае порошкового продукта пробиотические микроорганизмы составляют по меньшей мере 0,3%-11% порошкового продукта. Предпочтительно содержание пробиотических микроорганизмов составляет от 2% до 8%, более предпочтительно примерно 3% (2,7 или 3,3%), 4%, 7% (6,6%) или 8%. Порошковый продукт содержит от 5 мг до 160 мг пробиотических бактерий, предпочтительно от 30 мг до 120 мг, более предпочтительно 40 мг, 50 мг, 60 мг, 100 мг или 120 мг.

Например, продукт согласно настоящему изобретению, в частности, прессованный продукт и порошковый продукт согласно настоящему изобретению, содержит 100 мг или 120 мг *Lactobacillus paracasei* в общей сложности, 100 мг или 120 мг каждого из штаммов LP-33 или GMNL-133 по отдельности, или 100 мг или 120 мг обоих штаммов в комбинации; или 50 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно; или 40 мг *Streptococcus salivarius* M18; или 30 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и 30 мг *Lactobacillus rhamnosus* LGG; или 30 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и 30 мг *Lactobacillus casei* 431; или 30 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и 30 мг *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12; или 20 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, 20 мг *Lactobacillus rhamnosus* LGG и 20 мг *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12; или 20 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, 20 мг *Lactobacillus casei* и 20 мг *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12; или 50 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и 50 мг *Lactobacillus paracasei* LP-33; или 50 мг *Streptococcus salivarius* K12 и *S. salivarius* ENT-K12, соответственно, и 50 мг *Lactobacillus paracasei* GMNL-133.

Следует понимать, что полезные пробиотически активные организмы могут представлять собой генетически модифицированный штамм одного из указанных выше организмов. Термин «генетически модифицированный» в настоящем документе указывает на любую модификацию последовательностей ДНК, кодирующих гены, и модификации последовательностей, которые регулируют экспрессию генов. Соответственно, генетическая модификация может быть основана на конструировании или отборе мутантов микроорганизма или она может быть основана на технологии рекомбинантных ДНК.

В настоящем документе термин «мутантный» («мутант») включен в общепринятое значение этого термина, т.е. он относится к штаммам, полученным путем воздействия на микробный штамм любой общепринятой мутагенизирующей обработки, включая
5 обработку химическим мутагеном, таким как этанметансульфонат (EMS) или N-метил-N'-нитро-N-нитрогуанидин (NTG), ультрафиолетовым светом, или к спонтанно возникающим мутантам, которые отобраны на основании желаемой характеристики, такой как, например, устойчивость к антибиотикам и/или желудочной кислоте. Также возможно отбирать полезные генетически модифицированные организмы в
10 соответствии с настоящим изобретением путем случайного мутагенеза или путем отбора спонтанно возникающих мутантов, т.е. без использования технологии рекомбинантных ДНК. Мутанты вышеупомянутых организмов также могут быть получены с помощью технологии рекомбинантных ДНК, включая сайт-специфичный мутагенез, методики ПЦР и другие модификации *in vitro* или *in vivo* и встраивание последовательностей ДНК.

15
Продукт согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит 10^5 , 10^6 , 10^9 или даже 10^{11} КОЕ на г. Согласно предпочтительному варианту реализации продукт согласно настоящему изобретению содержит от 5×10^9 до 10×10^9 КОЕ пробиотических микроорганизмов. Это будет достигнуто с использованием от примерно 40 мг до 120 мг
20 пробиотических штаммов при получении продукта согласно настоящему изобретению.

Касательно дополнительных вспомогательных веществ и активного ингредиента, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит в предпочтительном варианте реализации 1% (примерно 8 мг) стеарата магния и его
25 природного заменителя, определенного выше, например, смеси рисового экстракта, предпочтительно CompactCel[®] LUB, соответственно, 1% (примерно 8 мг) ароматизирующего агента, предпочтительно клубничной вкусоароматической добавки, и 0,4% витамина и/или минерала, предпочтительно 5-10 мкг витамина D3 (холекальциферола), который может быть обеспечен, например, в форме премикса
30 (0,4%), содержащего 2,5 мкг/мг витамина D3. Указанный прессованный продукт предпочтительно получают сухим прессованием.

Касательно дополнительных вспомогательных веществ и активного ингредиента, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит в другом

предпочтительном варианте реализации 1% (примерно 8 мг) стеарата магния и его природного заменителя, определенного выше, например, смеси рисового экстракта, предпочтительно CompactCel[®] LUB, соответственно, 1% (примерно 8 мг) ароматизирующего агента, предпочтительно клубничной вкусоароматической добавки, 0,1% (примерно 0,74 мг) НМРС и 0,4% витамина и/или минерала, предпочтительно 5-10 мкг витамина D3 (холекальциферола), который может быть обеспечен, например, в форме премикса (0,4%), содержащего 2,5 мкг/мг витамина D3. Указанный прессованный продукт предпочтительно получают путем прессования, включающего этап влажного гранулирования.

10

Касательно дополнительных вспомогательных веществ и активного ингредиента, прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит в другом предпочтительном варианте реализации 1% (примерно 8 мг) стеарата магния и предпочтительно его природного заменителя, определенного выше, например, смеси рисового экстракта, предпочтительно CompactCel[®] LUB, соответственно 1% (примерно 8 мг) ароматизирующего агента, предпочтительно клубничной вкусоароматической добавки, 0,9% (примерно 7,42 мг) прежелатинизированного кукурузного крахмала, 0,04% (примерно 0,32 мг) природного подсластителя, предпочтительно стевии, и 0,25% витамина и/или минерала, предпочтительно 5-10 мкг витамина D3 (холекальциферола), который может быть обеспечен, например, в форме премикса (0,4%), содержащего 2,5 мкг/мг витамина D3. Указанный прессованный продукт предпочтительно получают путем прессования, включающего этап влажного гранулирования.

20

Примерный прессованный продукт содержит ингредиенты, показанные в Таблицах 2А, 2В и 2С.

25

Таблица 2А: Ингредиенты примерной таблетки с изомальтулозой/пробиотиками.

	Функция	Количество (мг)	Процент (%)
<i>Streptococcus salivarius</i> K12/ENT-K12	Активный ингредиент/пробиотический микроорганизм	50,0	6,17
Премикс витамина D3	Активный ингредиент	3,2	0,40
Изомальтулоза	Объемообразующий агент	740,8	91,45

Стеарат магния (растительный)	Препятствующий комкованию агент, смазывающий агент	8,0	0,99
Клубничная вкусоароматическая добавка	Вкусоароматическая добавка	8,0	0,99
Всего		810	100

Таблица 2В: Ингредиенты примерной таблетки с изомальтулозой/пробиотиками.

	Функция	Количество (мг)	Процент (%)
<i>Streptococcus salivarius</i> K12/ENT-K12	Активный ингредиент/пробиотический микроорганизм	50,0	6,17
Премикс витамина D3	Активный ингредиент	3,2	0,40
Изомальтулоза	Объемообразующий агент	740,06	91,36
Гидроксипропилметилцеллюлоза	Связующее	0,74	0,09
Стеарат магния (растительный)	Препятствующий комкованию агент, смазывающий агент	8,0	0,99
Клубничная вкусоароматическая добавка	Вкусоароматическая добавка	8,0	0,99
Всего		810	100

Таблица 2С: Ингредиенты примерной таблетки с изомальтулозой/пробиотиками.

	Функция	Количество (мг)	Процент (%)
<i>Streptococcus salivarius</i> K12/ENT-K12	Активный ингредиент/пробиотический микроорганизм	50,0	6,17
Премикс витамина D3	Активный ингредиент	2,0	0,24
Изомальтулоза	Объемообразующий агент	734,16	90,64
Прежелатинизированный кукурузный крахмал	Связующее	7,42	0,92

CompactCel [®] LUB	Препятствующий комкованию агент, смазывающий агент	8,1	0,99
Клубничная вкусоароматическая добавка	Вкусоароматическая добавка	8,0	0,99
Стевия	Натуральный подсластитель	0,32	0,04
Всего		810	100

Безусловно, стеарат магния может быть заменен природным смазывающим агентом/препятствующим комкованию агентом, таким как смесь рисового экстракта, например, продукт Nu-MAG[®] или продукт CompactCel[®] LUB (CompactCel[®] F clear 290.02 LUB, Biogrund GmbH, Хюштеттен, Германия), смесь овсяных волокон, например, продукт CompactCel[®] LUB (CompactCel[®] F 200.28 LUB, Biogrund GmbH, Хюштеттен, Германия) или другие продукты, такие как картофельный крахмал или гуммиарабик, порошковая целлюлоза, такая как JELUCEL[®], нативный картофельный крахмал, инулин, рисовые волокна или рисовая шелуха, например, Nu-FLOW[®] или CompactCel[®] FLO, но предпочтительно смесью рисового экстракта, предпочтительно CompactCel[®] LUB, и/или НМРС может быть заменена природным связующим, таким как CompactCel[®] DIS, NuBind[®] или предпочтительно предварительно желатинизированным кукурузным крахмалом. Кроме того, CompactCel[®] LUB и/или прежелатинизированный кукурузный крахмал может быть заменен другими природными смазывающими агентами/связующими, такими как указанные выше.

Прессованный продукт согласно настоящему изобретению также может содержать диоксид кремния, но он также может быть заменен природным препятствующим комкованию агентом, таким как рисовая шелуха, например, CompactCel[®] FLO или Nu-FLOW[®]. Предпочтительно прессованный продукт содержит не стеарат магния и диоксид кремния, а смесь рисового экстракта.

В случае если в прессованном продукте содержится больше пробиотических микроорганизмов, количество изомальтулозы будет уменьшено так, что прессованный продукт будет по-прежнему весить примерно 810 мг. В случае если в прессованном продукте содержится меньше пробиотических микроорганизмов, количество

изомальтулозы будет увеличено так, что прессованный продукт будет по-прежнему весить примерно 810 мг. В случае если прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит больше или меньше витамина D3 или любого другого из упомянутых выше витаминов и/или минералов, или в случае если витамин D3 (или 5 любой другой из вышеупомянутых витаминов и/или минералов) полностью исключен, количество изомальтулозы будет соответствующим образом адаптировано.

Согласно наиболее предпочтительному варианту реализации прессованный продукт согласно настоящему изобретению содержит ингредиенты, перечисленные в Таблице 10 2С.

Касательно дополнительных вспомогательных веществ и активного ингредиента, порошковый продукт согласно настоящему изобретению содержит в предпочтительном варианте реализации 1% (15 мг) диоксида кремния, трифосфата кальция и Nu-Flow[®], 15 соответственно, 0,67% (10 мг) ароматизирующего агента, предпочтительно клубничной вкусоароматической добавки, и 0,2% витамина и/или минерала, предпочтительно 5-10 мкг, более предпочтительно 4-6 мкг витамина D3 (холекальциферола), который может быть обеспечен, например, в форме премикса (0,2%), содержащего 2,5 мкг/мг витамина D3. Согласно одному варианту реализации порошковый продукт дополнительно 20 содержит ФОС (32%, 480 мг).

Примерный порошковый продукт содержит ингредиенты, показанные в Таблице 2D.

Таблица 2D: Ингредиенты примерного порошка с изомальтулозой/пробиотиками.

	Функция	Количество (мг)	Процент (%)
<i>Streptococcus salivarius</i> K12/ENT-K12	Активный ингредиент/пробиотический микрорганизм	50,0	3,33
ФОС	Активный ингредиент	480	32
Изомальтулоза	Объемобразующий агент	945	63
Диоксид кремния	Препятствующий комкованию агент	15	1,0

Клубничная вкусоароматическая добавка	Вкусоароматическая добавка	10	0,67
Всего		1500	100

Безусловно, диоксид кремния может быть заменен трифосфатом кальция или природным препятствующим комкованию агентом, таким как рисовая шелуха (Nu-Flow[®]) или ComractCel[®] FLO, как описано выше, и также может быть полностью исключен.

- 5 В случае если в порошковом продукте содержится больше пробиотических микроорганизмов, количество изомальтулозы будет уменьшено так, что продукт будет по-прежнему весить примерно 1500 мг. В случае если в порошковом продукте содержится меньше пробиотических микроорганизмов, количество изомальтулозы будет увеличено так, что продукт будет по-прежнему весить примерно 1500 мг. В случае
- 10 если порошковый продукт согласно настоящему изобретению дополнительно содержит любой из витаминов и/или минералов, упомянутых выше, предпочтительно витамин D3 (предпочтительно в конечной концентрации от 4 до 6 мкг), количество изомальтулозы будет соответствующим образом адаптировано.
- 15 Настоящее изобретение также относится к упаковке, содержащей продукт согласно настоящему изобретению. Предпочтительно настоящее изобретение дополнительно относится к упаковке, содержащей прессованный продукт согласно настоящему изобретению, например, к контейнеру, т.е. бутылке или блистерной упаковке.
- 20 Порошковый продукт представлен в виде однодозовых или многодозовых препаратов в подходящих контейнерах. Многодозовые пероральные порошки упаковывают в подходящий контейнер нерасфасованного препарата, такой как стеклянная банка с широким горлышком. Они требуют наличия измерительного устройства, способного доставлять назначенное количество. Из-за сложности точного измерения однократных
- 25 доз из этого типа препарата составляющие обычно являются относительно нетоксичными лекарственными средствами с большой дозой. Каждая доза однодозового порошка заключена в индивидуальный контейнер, например, в саше или флакон. Предпочтительно порошковый продукт согласно настоящему изобретению заключен в саше. Соответственно, настоящее изобретение также относится к упаковке, содержащей

порошковый продукт согласно настоящему изобретению, например, к контейнеру, т.е. бутылке или стеклянной банке, саше или флакону, предпочтительно саше.

5 Как упоминалось выше, пробиотики определяют как живые микроорганизмы, которые при введении в надлежащих количествах приносят пользу для здоровья хозяина. Благоприятное влияние пробиотиков может быть опосредовано прямым антагонистическим действием против конкретных групп нежелательных организмов, приводящим к снижению их численности, влиянием на метаболизм таких групп организмов или общим стимулирующим влиянием на иммунную систему животных-хозяев или людей-хозяев. Таким образом, настоящее изобретение относится к 10 применению продукта для снижения частоты возникновения инфекций патогенами, например, в полости рта, дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте и влагалище или коже. Соответственно, продукт согласно настоящему изобретению применяют для поддержания здоровой микрофлоры полости рта, здоровой микрофлоры верхних и 15 нижних дыхательных путей, здоровой кожи, улучшения контроля веса, поддержания здоровой микрофлоры кишечника, здоровой флоры влагалища; поддержания нормального пищеварения или поддержания здоровой перистальтики кишечника, частоты дефекации и/или здорового стула, консистенции и/или вида стула у субъекта.

20 В настоящем контексте выражение «снижение частоты возникновения инфекций» указывает на то, что вышеупомянутые инфекции или симптомы, вызванные присутствием патогенов, происходят со сниженной частотой или серьезностью по сравнению с субъектом-человеком или субъектом-животным, который не получает лечения прессованным продуктом согласно настоящему изобретению. В настоящем 25 контексте лечение также следует рассматривать как охватывающее предотвращение или профилактику в дополнение к излечению.

Настоящее изобретение также относится к способу снижения частоты возникновения инфекций патогенами, например, в полости рта, дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте и во влагалище или коже, где указанный способ включает введение 30 субъекту продукта в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно в виде прессованного продукта, где указанный прессованный продукт представляет собой таблетку, предпочтительно жевательную таблетку или таблетку для рассасывания, и его вводят перорально или в виде порошкового продукта, при этом указанный порошковый

продукт содержится в саше и его вводят перорально. Соответственно, настоящее изобретение относится к способу поддержания здоровой микрофлоры полости рта, здоровой микрофлоры верхних и нижних дыхательных путей, здоровой кожи, улучшения контроля веса, поддержания здоровой микрофлоры кишечника, здоровой флоры влагалища; поддержания нормального пищеварения или поддержания здоровой перистальтики кишечника, здоровой частоты дефекации и/или стула, консистенции и/или вида стула путем введения субъекту продукта в соответствии с настоящим изобретением.

10 Кроме того, задокументировано, что пробиотические микроорганизмы продуцируют необходимые витамины и питательные вещества, необходимые клеткам кишечника, и, кроме того, способствуют деградации определенных питательных веществ и даже активизируют клеточные иммунные эффекторные функции. Таким образом, пробиотические микроорганизмы могут улучшить общее состояние здоровья

15 млекопитающего.

В ряде сообщений указывается, что потребление пробиотических микроорганизмов может не только снизить частоту возникновения инфекций и способствовать укреплению здоровья, но и действительно способствовать лечению заболевания; см., например, Wescombe *et al.*, *Future Microbiol.* (2012) 7(12), 1355-1371; Zupancic *et al.*, *Probiotics Antimicrob Proteins* (2017) 9(2), 102-110; Wilcox *et al.*, *Clin Microbiol Infect* (2019) 25(6), 673-680; Marom *et al.*, *Medicine (Baltimore)* (2016) 95(6), e2695; Clark, *Curr Opin Immunol* (2020) 66, 42-49; Bertuccioli *et al.*, *Nutrafoods* (2019) 2, 80-88. Таким образом, настоящее изобретение относится к продукту для применения в лечении

25 различных заболеваний или состояний, таких как отит, предпочтительно отит среднего уха; инфекций верхних дыхательных путей, предпочтительно тонзиллита или фарингита; инфекций нижних дыхательных путей, предпочтительно бронхита или пневмонии; заболеваний и воспалений полости рта, предпочтительно кариеса, мукозита полости рта, периодонтита, кандидоза и/или красного плоского лишая полости рта;

30 галитоза; кожных расстройств, предпочтительно акне и/или дерматита; желудочно-кишечных проблем, таких как диарея, гастроэнтерит, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), урогенитальная инфекция; аллергий, непереносимости лактозы или иммунных заболеваний, предпочтительно аллергического ринита, или мастита у субъекта.

Эти благоприятные для здоровья эффекты были подтверждены в различных исследованиях и описаны, например, в Fijan (2014), *Int J Environ Res Public Health*. 11(5): 4745-4767; EP 1 483 366 B1; EP 2 581 461 B1; US 6994848 B2; WO 2005/007178 A1; Di
5 Pierro et al., *Drug Healthc Patient Saf.* 6 (2014), 15-20.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения упомянутых выше состояний/заболеваний у субъекта, где указанный способ включает введение указанному субъекту продукта в соответствии с настоящим изобретением.

10 Термин «индивидуум» или «субъект» в настоящем документе включает людей, лошадей, собак, кошек, свиней, овец, крупный рогатый скот, коз, но не ограничивается ими. Предпочтительно индивидуум представляет собой человека. Продукт согласно настоящему изобретению может быть введен индивидууму в любом возрасте, например,
15 в детском, подростковом или взрослом возрасте.

В целом, количество пробиотиков, вводимых индивидууму посредством продукта согласно настоящему изобретению, будет представлять собой количество активного агента, достаточно высокое для обеспечения желаемой пользы, но достаточно низкое,
20 чтобы избежать серьезных побочных эффектов. Конкретные дозировки могут широко варьироваться в соответствии с различными индивидуальными переменными, включая размер, вес, возраст, тяжесть заболевания и чувствительность к терапии. Способы определения подходящей дозировки могут быть определены потребителем, как он считает целесообразным, или в каждом конкретном случае лечащим фармацевтом или
25 медицинским работником. Такие определения являются рутинными для обычного специалиста в данной области техники (см., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 8th ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990).

Введение субъекту продукта согласно настоящему изобретению может потребоваться
30 только один раз или более часто многократно. Повторные профилактические или терапевтические процедуры могут проводиться один раз в месяц, один раз в неделю, один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день или по мере необходимости.

Настоящее изобретение также относится к способу получения продукта, который содержит по меньшей мере пробиотические бактерии в качестве активного ингредиента и изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества. Ингредиенты и признаки продукта, который должен быть получен с помощью способа согласно настоящему изобретению, определены в настоящем документе выше.

5

Способы получения порошкового продукта и прессования таблеток известны специалистам в данной области техники, и, таким образом, ниже описаны только наиболее важные этапы.

10

Пробиотические бактерии, которые применяют в способе согласно настоящему изобретению, могут быть обеспечены в нескольких формах, но предпочтительно они обеспечены в лиофилизированном виде.

15

Способ согласно настоящему изобретению включает по меньшей мере смешивание пробиотических микроорганизмов с изомальтулозой и заполнение смеси в саше (порошковый продукт согласно настоящему изобретению) или прессование смеси с получением прессованного продукта. Согласно одному варианту реализации способ согласно настоящему изобретению дополнительно включает

20

перемешивание/гомогенизацию смеси перед внесением смеси в саше или перед прессованием смеси с получением прессованного продукта. Это выполняется для достижения однородности смеси и равномерного распределения всех ингредиентов.

Оптимальное время и скорость смешивания для обеспечения гомогенной смеси могут быть оценены специалистом в данной области техники. Для смешивания и

25

перемешивания может использоваться и предпочтительно используется гранулятор с псевдооживленным слоем.

Согласно одному варианту реализации способ согласно настоящему изобретению дополнительно включает анализ продукта, например, анализ одного, двух, трех, четырех,

30

пяти, шести или всех семи из следующих параметров: количество КОЕ/г, активность воды, время распадаемости, средняя масса, устойчивость к дроблению, внешний вид и истираемость продукта.

Согласно предпочтительному варианту реализации способ получения прессованного продукта согласно настоящему изобретению включает смешивание пробиотических бактерий с изомальтулозой и одним или более дополнительными вспомогательными веществами, определенными в настоящем документе выше, в частности, со
5 смазывающим агентом, определенным выше, или со смазывающим агентом и связующим, определенными выше, при этом предпочтительно указанный смазывающий агент представляет собой стеарат магния, более предпочтительно природный заменитель, такой как смесь рисового экстракта, определенная выше, и связующее представляет собой НМРС, более предпочтительно природный заменитель, такой как
10 прежелатинизированный крахмал.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации способ получения порошкового продукта согласно настоящему изобретению включает смешивание пробиотических бактерий с изомальтулозой и с препятствующим комкованию агентом, определенным выше, предпочтительно диоксидом кремния и предпочтительно также с
15 ФОС.

Смазывающий агент, стеарат магния, также может быть заменен природным смазывающим агентом, определенным выше в настоящем документе, и препятствующий комкованию агент может быть заменен природным препятствующим комкованию
20 агентом или трифосфатом кальция, определенным выше в настоящем документе.

Согласно одному варианту реализации способ согласно настоящему изобретению дополнительно включает смешивание вышеупомянутых ингредиентов с ароматизирующим агентом, упомянутым выше, таким как клубничная
25 вкусоароматическая добавка, и необязательно с природным подсластителем, предпочтительно стевией. Необязательно дополнительный активный ингредиент, предпочтительно витамин и/или минеральную соль, наиболее предпочтительно витамин D3, также добавляют и смешивают с пробиотиками (например, в виде премикса), изомальтулозой (и необязательно ФОС в случае порошкового продукта) и
30 дополнительным вспомогательным(и) веществом(ами). Предпочтительно выполняют сегментное смешивание, причем указанные пробиотические микроорганизмы и необязательно дополнительный активный(ые) ингредиент(ы) смешивают поэтапно с частями вспомогательных веществ.

Смешанный и предпочтительно перемешанный порошок, т.е. порошковый продукт согласно настоящему изобретению, теперь может быть упакован в подходящие контейнеры/бутылки и/или внесен во флаконы или саше, предпочтительно в саше. В этом случае перемешанный порошок анализируют предпочтительно на предмет его внешнего вида, его количества КОЕ и/или его активности воды. Это может быть выполнено способами, известными в данной области техники, и, в частности, способами, описанными в разделе Примеров.

В ином случае смешанный и предпочтительно перемешанный порошок далее применяют для изготовления прессованного продукта согласно настоящему изобретению, т.е. прессуют перемешанный/гомогенизированный порошок. Сила прессования является критическим параметром, поскольку многие пробиотически активные организмы, включая наиболее интересные пробиотические молочнокислые бактерии, очень чувствительны к давлению, возникающему при формовании таблеток путем прямого прессования. Таким образом, необходимо выбрать силу прессования, которая позволяет выжить пробиотикам, но которая приводит к получению таблетки с желаемыми свойствами, т.е. свойствами, описанными выше, в отношении активности воды, времени распадаемости, средней массы, устойчивости к дроблению, количества КОЕ и/или истираемости.

Как правило: чем ниже сила прессования, тем выше выживаемость. Однако низкая сила прессования приводит к получению менее когерентных таблеток, но применение изомальтулозы приводит к получению таблеток с хорошей когерентностью и высокой выживаемостью пробиотических организмов, например, по сравнению с таблетками, в которых используется изомальт; см. Примеры. Сила прессования может быть выбрана от 1 до 50 кН/прессованный продукт или кН/см^2 , соответственно, предпочтительно от 1 до 40 кН/прессованный продукт или кН/см^2 , соответственно, предпочтительно от 1 до 30 кН/прессованный продукт или кН/см^2 , соответственно, предпочтительно от 1 до 20 кН/прессованный продукт или кН/см^2 , соответственно, более предпочтительно от 1 до 10 кН/прессованный продукт или кН/см^2 , соответственно, более предпочтительно от 6 до 10 кН/прессованный продукт или кН/см^2 , соответственно, и наиболее предпочтительно от примерно 7 до 8 кН/прессованный продукт или кН/см^2 , соответственно.

Также необходимо учитывать время пребывания, т.е. время, в течение которого прессование является максимальным. В соответствии с предпочтительным вариантом реализации время прессования, т.е. короткий период времени, в течение которого прессуемый состав прессуется в таблеточном прессе, составляет менее 1 с, предпочтительно время составляет менее 0,5 с, более предпочтительно менее 0,1 с и наиболее предпочтительно менее 0,08 с.

Другим моментом является выработка тепла во время прессования. Поскольку пробиотики чувствительны к теплу, следует избегать чрезмерной выработки тепла во время прессования. Таким образом, таблеточный пресс работает на низкой скорости, чтобы избежать сильной выработки тепла. Предпочтительная скорость может быть испытана специалистом в данной области техники, но предпочтительно таблеточный пресс работает со скоростью, при которой прессуется примерно 600 таблеток в минуту. После прессования прессованный продукт предпочтительно анализируют на предмет его количества КОЕ, времени распадаемости, его средней массы, его устойчивости к дроблению, его истираемости, его внешнего вида и/или его активности воды. Это может быть выполнено способами, известными в данной области техники, и, в частности, способами, описанными в разделе Примеров.

Согласно одному варианту реализации способ согласно настоящему изобретению не включает этап гранулирования, т.е. не выполняется брикетирование и/или укатывание/винтовое перемешивание, но перемешанная смесь непосредственно прессуется в конечный прессованный продукт. Соответственно, способ согласно настоящему изобретению включает в одном варианте реализации по меньшей мере следующие этапы: (i) смешивание пробиотических микроорганизмов с изомальтулозой и с одним или более дополнительными вспомогательными веществами, определенными выше, предпочтительно со смазывающим агентом, определенным выше, предпочтительно со стеаратом магния, и необязательно с одним или более дополнительными активными ингредиентами, определенными выше, предпочтительно с витамином D3; (ii) перемешивание смеси; и (iii) прессование смеси с получением прессованного продукта; см. также Фиг. 1.

В качестве альтернативы, способ получения прессованного продукта включает этап брикетирования, описанный в EP 22 168 218.0, на котором изомальтулозу и предпочтительно другие вспомогательные вещества, упомянутые выше, сначала

прессуют в брикеты, после чего брикеты фракционируют и измельчают с последующим добавлением пробиотических микроорганизмов к измельченным брикетам, смешиванием и предпочтительным перемешиванием/гомогенизацией. Соответственно, способ согласно настоящему изобретению включает в одном варианте реализации по меньшей мере следующие этапы: (i) смешивание изомальтулозы с одним или более дополнительными вспомогательными веществами, определенными выше, предпочтительно со смазывающим агентом, определенным выше, предпочтительно со стеаратом магния, и наиболее предпочтительно с природным заменителем, таким как смесь рисового экстракта, определенная выше; (ii) прессование смешанных вспомогательных веществ с получением брикетов; (iii) фракционирование и измельчение брикетов; (iv) добавление пробиотических микроорганизмов к измельченным брикетам и необязательно добавление одного или более дополнительных активных ингредиентов, определенных выше, предпочтительно витамина D3; (v) гомогенизация/перемешивание смеси; и (vi) прессование смеси с получением прессованного продукта. Эти этапы подробно описаны в EP 22 168 218.0, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки.

В качестве альтернативы, способ получения прессованного продукта включает этап влажного гранулирования. Влажное гранулирование обычно можно выполнять с водой или этанолом в качестве растворителя и с использованием различных связующих (НРМС, PVP K-25, PVP K-30, ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, микрокристаллической целлюлозы, крахмала и его производных). Способ влажного гранулирования выполняют в устройстве для гранулирования путем распыления раствора связующего на вспомогательные вещества в условиях контролируемого давления (0,15-0,18 МПа), при котором распыляют жидкость. Устройства для гранулирования могут представлять собой, например, гранулятор с большим сдвиговым усилием, двухшнековый гранулятор или гранулятор с псевдооживленным слоем. Во время этой процедуры образуются влажные гранулы. После завершения процедуры распыления гранулы сушат при контролируемой температуре $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение приблизительно 30 минут. Полученный гранулят охлаждают до комнатной температуры и активности воды и относительной влажности менее 0,25 и менее 1,5%, соответственно. Активные ингредиенты гомогенизируют с приготовленным гранулятом и начинают таблетирование.

Соответственно, способ согласно настоящему изобретению включает в одном варианте реализации по меньшей мере следующие этапы: (i) смешивание изомальтулозы с одним или более дополнительными вспомогательными веществами, определенными выше, предпочтительно со смазывающим агентом, определенным выше, предпочтительно со стеаратом магния, более предпочтительно природным заменителем, предпочтительно смесью рисового экстракта, определенной выше; (ii) распыление раствора связующего на вспомогательные вещества, при этом предпочтительно указанный раствор связующего состоит из воды и связующего, определенного выше, при этом предпочтительно указанный связующее представляет собой НМРС (ГМПЦ) или предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, наиболее предпочтительно предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, и при этом предпочтительно указанное распыление выполняют в условиях контролируемого давления (0,15-0,18 МПа), что приводит к получению влажных гранул; (iii) сушку гранул, предпочтительно при контролируемой температуре $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение примерно 30 минут, предпочтительно до достижения активности воды и относительной влажности менее 0,25 и менее 1,5%, соответственно; (iv) измельчение/перемалывание гранул; (v) добавление пробиотических микроорганизмов к измельченным гранулам и необязательное добавление одного или более дополнительных активных ингредиентов, определенных выше (предпочтительно витамина D3); (vi) гомогенизацию/перемешивание смеси; и (vii) прессование смеси с получением прессованного продукта; см. также Фиг. 2.

Вспомогательные вещества, которые применяют для получения продукта согласно настоящему изобретению, предпочтительно высушивают перед дальнейшей обработкой. Согласно предпочтительному варианту реализации только 1-10% изомальтулозы высушивают в сублимационной сушилке до активности воды примерно $\leq 0,1\%$, а остальные 90-99% не высушивают; более предпочтительно только 10% изомальтулозы высушивают в сублимационной сушилке до активности воды примерно $\leq 0,1\%$, а остальные 90% не высушивают (сухое прессование). В качестве альтернативы, всю изомальтулозу сушат в псевдооживленном слое в течение приблизительно 25 минут при 40°C (влажное гранулирование).

Как упоминалось в отношении продукта согласно настоящему изобретению выше, смесь, применяемая в способе согласно настоящему изобретению для получения

указанного продукта, содержит по меньшей мере 10% и до 97% изомальтулозы. Предпочтительно количество изомальтулозы составляет от 50% до 97%, более предпочтительно от 58% до 96%. Касательно прессованного продукта количество изомальтулозы в смеси предпочтительно составляет от 80% до 97%, более предпочтительно от 82% до 92%, более предпочтительно 82,8%, 83,2%, 85,3%, 85,7%, 90,2%, 90,6%, 91,4%, 91,5% или 91,9%. Касательно порошкового продукта количество изомальтулозы в смеси предпочтительно составляет от 50% до 97%, более предпочтительно от 58% до 96%. В частности, количество изомальтулозы составляет от 58% до 64%, и наиболее предпочтительно 58%, 60%, 62%, 63% или 64% (в том случае, если ФОС дополнительно присутствует в порошковом продукте), или от 92% до 96%, и наиболее предпочтительно 90%, 92%, 94%, 95% или 96% (в том случае, если ФОС не присутствует в порошковом продукте). Пробиотические микроорганизмы будут составлять по меньшей мере 0,3% и до 20% смеси. Касательно прессованного продукта пробиотики будут составлять от 0,6% до 20% смеси, и предпочтительно содержание пробиотических микроорганизмов составляет от 3% до 15%, более предпочтительно примерно 6,2%, 7,4%, 12,3% или 14,8%. Касательно порошкового продукта пробиотик будет составлять по меньшей мере 0,3% и до 10% смеси, и предпочтительно содержание пробиотических микроорганизмов составляет от 2% до 8%, более предпочтительно примерно 3% (2,7 или 3,3%), 4%, 7% (6,6%) или 8%.

Касательно дополнительных вспомогательных веществ и активного ингредиента (в дополнение к изомальтулозе и пробиотическим микроорганизмам) смесь, применяемая в способе согласно настоящему изобретению для получения прессованного продукта, в частности, путем сухого прессования, содержит в предпочтительном варианте реализации 1% смазывающего агента/препятствующего комкованию агента, предпочтительно стеарата магния и более предпочтительно его природного заменителя, соответственно, как определено выше, предпочтительно смесь рисового экстракта, определенную выше, такую как Nu-MAG[®] или CompactCel[®] LUB, предпочтительно CompactCel[®]LUB, и 1% ароматизирующего агента, предпочтительно клубничной вкусоароматической добавки, предпочтительно 0,2% или предпочтительно 0,4% премикса витамина D3 (холекальциферола), который содержит 2,5 мкг/мг витамина D3, и необязательно, но предпочтительно, 0,04% природного подсластителя, предпочтительно стевии.

Касательно дополнительных вспомогательных веществ и активного ингредиента (в дополнение к изомальтулозе и пробиотическим микроорганизмам) смесь, применяемая в способе согласно настоящему изобретению для получения прессованного продукта, в частности, путем прессования, включающего этап влажного гранулирования, содержит в предпочтительном варианте реализации 1% смазывающего агента/препятствующего комкованию агента, предпочтительно стеарата магния и более предпочтительно его природного заменителя, соответственно, определенного выше, предпочтительно смесь рисового экстракта, определенную выше, такую как Nu-MAG[®] или CompactCel[®]LUB, предпочтительно CompactCel[®]LUB, 1% ароматизирующего агента, предпочтительно клубничной вкусоароматической добавки, от 0,1% до 0,9% связующего, предпочтительно 0,1% HMPC или природного заменителя, определенного выше, предпочтительно CompactCel[®]DIS, NuBind[®] или прежелатинизированного крахмала, предпочтительно 0,9% предварительно желатинизированного кукурузного крахмала, и необязательно 0,2% или предпочтительно 0,4% премикса витамина D3 (холекальциферола), который содержит 2,5 мкг/мг витамина D3, и необязательно, но предпочтительно, 0,04% природного подсластителя, предпочтительно стевии.

Касательно дополнительных вспомогательных веществ и активного ингредиента (в дополнение к изомальтулозе и пробиотическим микроорганизмам) порошок согласно настоящему изобретению содержит в предпочтительном варианте реализации 1% препятствующего комкованию агента, предпочтительно диоксида кремния, трифосфата кальция и природного заменителя, соответственно, определенного выше, предпочтительно Nu-Flow[®] или CompactCel[®]FLO, 0,67% ароматизирующего агента, предпочтительно клубничной вкусоароматической добавки, и необязательно 0,4% или предпочтительно 0,2% премикса витамина D3 (холекальциферола), который содержит 2,5 мкг/мг витамина D3. Согласно одному варианту реализации порошок дополнительно содержит ФОС (32%) и необязательно 0,04% природного подсластителя, предпочтительно стевии.

Перед проведением этапов смешивания и перемешивания с активным(и) ингредиентом(ами) вспомогательные вещества взвешивают, просеивают, предпочтительно через 1 мм сетку и смешивают. Кроме того, пробиотические микроорганизмы взвешивают и просеивают, предпочтительно через 1 мм сетку, и необязательно термостабилизируют в течение 1-3 часов перед этапом взвешивания и просеивания. В случае получения продукта, который содержит дополнительные

активные ингредиенты, в частности, который содержит витамин D3, перед смешиванием также взвешивают премикс витамина D3.

5 Для достижения низкой активности воды в продукте, которая важна для его срока годности, большинство этапов выполняют при комнатной температуре и при относительной влажности примерно $\leq 35\%$, как следует из Фиг. 1 и Фиг. 2. Комнатную температуру можно определить как температуру $\leq 25^\circ\text{C}$ и более предпочтительно от 15°C до 25°C .

10 Согласно предпочтительному варианту реализации продукт, подлежащий получению способом согласно настоящему изобретению, представляет собой продукт согласно настоящему изобретению. Кроме того, настоящее изобретение относится к продукту, полученному способом согласно настоящему изобретению, предпочтительно имеющему характеристики, указанные выше, т.е. активность воды, время распадаемости, среднюю
15 массу, устойчивость к дроблению, количество КОЕ и/или истираемость, определенные выше и показанные в Примерах.

В тексте настоящего описания цитируется несколько документов. Содержание всех цитируемых источников (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты, процитированные в настоящем описании, включая
20 раздел уровня техники, и спецификации производителя, инструкции и т.д.) включено в настоящий документ посредством ссылки; однако не признается, что какой-либо процитированный документ действительно является предшествующим уровнем техники в отношении настоящего изобретения.

25 Более полное понимание может быть получено со ссылкой на следующие конкретные Примеры, которые приведены в настоящем документе исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

30

ПРИМЕРЫ

Материалы и методыПолучение прессованного продукта

5 Получение прессованного продукта выполняют в соответствии со схемой, приведенной на Фиг. 1 (сухое прессование) или Фиг. 2 (влажное гранулирование), и оно описано в качестве примера для таблеток, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, изомальтулозу, стеарат магния, клубничное вкусоароматическое вещество и витамин D3, или для
10 таблеток, содержащих *Streptococcus salivarius* K12, изомальтулозу, стеарат магния, НМРС, клубничное вкусоароматическое вещество и витамин D3. Однако этот же способ применяют для таблеток согласно настоящему изобретению, которые определены в настоящем документе выше.

Касательно способа сухого прессования, вспомогательные вещества (в данном случае: изомальтулозу, стеарат магния, клубничное вкусоароматическое вещество) сушат,
15 взвешивают, просеивают через 1 мм сетку и смешивают. В частности, 10% изомальтулозы сушат в сублимационной сушилке до активности воды <0,1, при этом 90% изомальтулозы не сушат, и просеивание выполняют при комнатной температуре, в частности, при < 25°C, и при относительной влажности <35%.

20 *S. salivarius* K12 используют в виде лиофилизированного продукта и перед дальнейшей обработкой оставляют для термостатирования в течение 3 ч при 25°C. Затем *S. salivarius* K12 взвешивают и просеивают через 1 мм сетку, а витамин D3 взвешивают, причем эти этапы выполняют при комнатной температуре, в частности, при <25°C, и при относительной влажности <35%.

25 На следующем этапе 10% вспомогательных веществ смешивают с *S. salivarius* K12 и витамином D3. Затем добавляют и перемешивают еще 40% вспомогательных веществ и, наконец, добавляют и перемешивают оставшиеся 50% вспомогательных веществ. Смешивание выполняют в течение примерно 25 минут при 20 об./мин. Следующий этап
30 включает перемешивание и прессование таблеток. Прессование таблеток выполняют при приблизительно 7-8 кН, и таблеточный пресс работает на низкой скорости, чтобы избежать сильной выработки тепла, например, при скорости для получения 600 таблеток/мин. Этап прессования таблеток также выполняют при комнатной температуре, в частности, при <25°C и при относительной влажности <35%. Прессованные таблетки

анализируют на предмет их внешнего вида, средней массы, устойчивости к дроблению, времени распадаемости, истираемости и/или активности воды.

5 Концентрация вспомогательных веществ и активных фармацевтических ингредиентов в этом примерном способе составляет:
6,2% *Streptococcus salivarius* K12,
91,5% изомальтулозы,
1% стеарата магния,
1% клубничной вкусоароматической добавки, и
10 0,4% премикса витамина D3.

Премикс витамина D3 может быть заменен изомальтулозой, и если используются различные количества пробиотического микроорганизма, концентрация изомальтулозы адаптирована соответствующим образом.
15

Касательно способа прессования методом влажной грануляции, сушат по меньшей мере изомальтулозу. В частности, изомальтулозу сушат в течение 25 мин при 40°C в псевдооживленном слое. Затем вспомогательные вещества (в данном случае: изомальтулозу, стеарат магния, НМРС, клубничное вкусоароматическое вещество)
20 взвешивают.

S. salivarius K12 используют в виде лиофилизированного продукта и перед дальнейшей обработкой оставляют для термостатирования в течение 1 ч при 22°C. Затем *S. salivarius* K12 взвешивают и просеивают через 1 мм сетку, а витамин D3 взвешивают.
25

На следующем этапе готовят раствор для гранулирования, т.е. воду смешивают со связующим НМРС. После этого изомальтулозу и стеарат магния помещают в устройство для гранулирования, т.е. изомальтулозу и стеарат магния смешивают. За этим следует распыление раствора связующего на вспомогательные вещества в условиях
30 контролируемого давления (0,15-0,18 МПа), что приводит к получению влажных гранул. Затем гранулят сушат при контролируемой температуре 40 \pm 20°C в течение приблизительно 30 минут до достижения активности воды и относительной влажности менее 0,25 и менее 1,5%, соответственно. После этого гранулят охлаждают и измельчают, и к измельченному грануляту добавляют *S. salivarius* K12 и витамин. На

следующем этапе 50% вспомогательных веществ смешивают с *S. salivarius* K12 и витамином D3. После этого добавляют оставшиеся вспомогательные вещества и смешивают. Смешивание выполняют в течение примерно 25 минут при 30 Гц. Следующий этап включает прессование таблеток. Прессование таблеток выполняют при 5 приблизительно 6-10 кН, и таблеточный пресс работает на низкой скорости, чтобы избежать сильного выделения тепла, например, при скорости для получения 600 таблеток/мин. Этап прессования таблеток также выполняют при комнатной температуре, в частности, при <25°C и при относительной влажности <35%. Прессованные таблетки анализируют на предмет их внешнего вида, средней массы, устойчивости к дроблению, 10 времени распадаемости, истираемости и/или активности воды.

Концентрация вспомогательных веществ и активных фармацевтических ингредиентов в этом примерном способе составляет:

6,2% *Streptococcus salivarius* K12,
 15 91,4% изомальтулозы,
 0,1% НМРС
 1% стеарата магния,
 1% клубничной вкусоароматической добавки, и
 0,4% премикса витамина D3.

20 Премикс витамина D3 может быть заменен изомальтулозой, и если используются различные количества пробиотического микроорганизма, концентрация изомальтулозы адаптирована соответствующим образом.

25 Получение порошкового продукта

Получение порошкового продукта, имеющего композицию, описанную в настоящем документе выше, в принципе, включает те же этапы, что и способ получения прессованного продукта сухим прессованием, описанный выше, до и включая этап перемешивания. Порошковый продукт анализируют на предмет его внешнего вида, 30 средней массы и/или активности воды.

Определение колониеобразующих единиц (КОЕ)

Определение КОЕ *S. salivarius*, *L. casei* и *L. rhamnosis* выполняют, как описано в «Istituto Superiore di Sanità, Metodi microbiologici tradizionali e metodi molecolari per l'analisi degli

integratori alimentari a base di o con, probiotici per uso umano, by Paolo Aureli, Alfonsina Fiore, Concetta Scalfaro, Giovanna Franciosa, 2008, ii, 63 p. Rapporti ISTISAN 08/36, ISSN 1123-3117», в частности, в главах 21 и 24.

5 Определение твердости прессованного продукта

Определение твердости прессованного продукта, т.е. его устойчивости к дроблению, выполняют, как описано в главе 2.9.8 Европейской фармакопеи 6.0 Совета Европы; 6th Edition; опублик. 10 мая 2008 г.; ISBN-10 : 9287160546; ISBN-13 : 978-9287160546.

10 Определение времени распадаемости прессованного продукта

Определение времени распадаемости прессованного продукта выполняют, как описано в главе 2.9.1 Европейской фармакопеи 6.0 Совета Европы; 6th Edition; опублик. 10 мая 2008 г.; ISBN-10 : 9287160546; ISBN-13 : 978-9287160546.

15 Определение активности воды

Определение активности воды выполняют с использованием HygroLab 3 компании Rotronic AG, Бассерсдорф, Швейцария, а измерение выполняют в соответствии с руководством пользователя.

20 Определение истираемости прессованного продукта

Определение истираемости прессованного продукта выполняют, как описано в главе 2.9.7 Европейской фармакопеи 6.0 Совета Европы; 6th Edition; опублик. 10 мая 2008 г.; ISBN-10 : 9287160546; ISBN-13 : 978-9287160546.

25 **Пример 1: Сравнение таблетки для рассасывания, содержащей *S. salivarius* K12 и изомальтулозу, с таблеткой для рассасывания, содержащей *S. salivarius* K12 и изомальт**

30 В первом подходе таблетки для рассасывания с изомальтулозой, содержащие примерно 6,2% *Streptococcus salivarius* K12, 91,5% изомальтулозы, 1% стеарата магния, 1% клубничной вкусоароматической добавки и 0,4% премикса витамина D3, сравнивали с соответствующими таблетками для рассасывания с изомальтом, которые содержат изомальт в качестве объемообразующего агента вместо изомальтулозы. В частности, таблетки для рассасывания содержат 50 мг *S. salivarius* K12 и были проанализированы

на предмет их твердости, времени распадаемости, истираемости, активности воды и КОЕ *S. salivarius* K12. Результаты показаны в Таблицах 3 и 4.

5 Как видно из Таблиц 3 и 4, таблетки для рассасывания с изомальтулозой не такие твердые, как таблетки для рассасывания с изомальтом. Однако примечательно, что КОЕ в среднем намного выше в таблетках для рассасывания с изомальтулозой, чем в таблетках для рассасывания с изомальтом. В частности, хотя в качестве сырья использовали одинаковую концентрацию лиофилизированного *S. salivarius* K12, в 10 таблетках для рассасывания с изомальтулозой присутствует больше жизнеспособных бактерий по сравнению с соответствующими таблетками для рассасывания с изомальтом. Кроме того, время распадаемости таблеток для рассасывания с изомальтулозой выше, чем время распадаемости таблеток для рассасывания с изомальтом. Обе таблетки для рассасывания имеют сравнимую истираемость, но 15 активность воды таблеток для рассасывания с изомальтом несколько выше.

15

Таблица 3: Характеристики таблеток для рассасывания с изомальтулозой, содержащих 50 мг *S. salivarius* K12. В качестве примера показаны две разные партии (первая партия выделена **жирным шрифтом**, вторая партия *выделена курсивом*, причем значения, выделенные **жирным шрифтом и курсивом**, указывают на то, что значения первой и 20 второй партий одинаковы).

Время [месяцы]	Средняя масса [мг]	Твердость [Ньютон]	Время распадаемости [мин]	Истираемость [%]	Активность воды [Aw]	Премикс КОЕ/г К12	КОЕ/г К12
0	807/946	70-80	>10	1,23/1,5	0,107/0,136	1,30x10¹⁰/1,04x10¹⁰	1,22x10¹⁰/9,60x10⁹
3					0,166/0,174		8,00x10⁹/7,60x10⁹
6					0,178/0,192		7,03x10⁹/6,90x10⁹
9					0,184/0,22		<i>N/O</i>
12					0,182/0,217		3,04x10⁹/4,50x10⁹

Таблица 4: Характеристики таблеток для рассасывания с изомальтом, содержащих 50 мг *S. salivarius* K12. В качестве примера показаны две разные партии (первая партия выделена **жирным шрифтом**, вторая партия *выделена курсивом*, причем значения, выделенные **жирным шрифтом и курсивом**, указывают на то, что значения первой и 25 второй партий одинаковы).

Время [месяцы]	Средняя масса [мг]	Твердость [Ньютон]	Время распадаемости [мин]	Истираемость [%]	Активность воды [Aw]	Премикс КОЕ/г K12	КОЕ/г K12
0	800/803	85	5	1,29/1,38	0,159/0,175	7,62x10 ⁹ /6,52x10 ⁹	7,08x10 ⁹ /6,02x10 ⁹
3					0,151/0,219		6,58x10 ⁹ /6,02x10 ⁹
6					0,185/0,213		6,07x10 ⁹ /5,10x10 ⁹
9					0,19/0,205		<i>H/O</i>
12					0,171/0,206		5,18x10 ⁹ /3,53x10 ⁹

Пример 2: Сравнение таблетки для рассасывания, содержащей *S. salivarius* K12, штамм *Lactobacillus* и изомальтулозу, с таблеткой для рассасывания, содержащей *S. salivarius* K12, штамм *Lactobacillus* и изомальт

5 Во втором подходе таблетки для рассасывания с изомальтулозой, содержащие *S. salivarius* K12 и *L. rhamnosus* LGG или *S. salivarius* K12 и *L. casei* в различных концентрациях (5%, 6,2%, 7,4%, 9,3%), изомальтулозу (92,7%, 91,5%, 88,4%, 85,3%), стеарат магния (1%), клубничное вкусоароматическое вещество (1%) и премикс витамина D3 (0,4%), сравнивали с соответствующими таблетками для рассасывания с

10 изомальтом, которые содержат изомальт в качестве объемообразующего агента вместо изомальтулозы. В частности, таблетки для рассасывания анализировали на предмет их твердости, времени распадаемости, истираемости, активности воды и КОЕ *S. salivarius* K12 непосредственно после прессования (временная точка 0). Результаты показаны в

Таблицах 5 и 6.

15

Таблица 5: Характеристики таблеток для рассасывания с изомальтулозой, содержащих различные количества *S. salivarius* K12, *L. rhamnosus* LGG и *L. casei* 431, измеренные непосредственно после прессования (временная точка 0).

Доза	Средняя масса [мг]	Твердость [Ньютон]	Время распадаемости [мин]	Истираемость [%]	Активность воды [Aw]	КОЕ/г K12	КОЕ/г LGG	КОЕ/г casei
K12-50 мг; LGG-50 мг	803	83	11	1,25	0,129	7,03x10 ⁹	1,05x10 ¹⁰	
K12-25 мг;	803	82	10	1,24	0,14	3,13x10 ⁹	1,33x10 ¹⁰	

LGG-50 мг								
K12-30 мг; LGG-30 мг	803	83	10	1,25	0,149	5,08x10 ⁹	7,09x10 ⁹	
K12-30 мг; casei-30 мг	803	82	11	1,26	0,137	4,95x10 ⁹		3,25x10 ⁹
K12-20 мг; LGG- 20 мг	803	85	10	1,24	0,144	3,05x10 ⁹	3,54x10 ⁹	

Таблица 6: Характеристики таблеток для рассасывания с изомальтом, содержащих различные количества *S. salivarius* K12, *L. rhamnosus* LGG и *L. casei* 431, измеренные непосредственно после прессования (временная точка 0).

Доза	Средняя масса [мг]	Твердость [Ньютоны]	Время распадаем ости [мин]	Истираемость [%]	Активность воды [Aw]	КОЕ/г K12	КОЕ/г LGG	КОЕ/г casei
K12-50 мг; LGG-50 мг	804	84	5	1,24	0,182	7,23x10 ⁹	8,15x10 ⁹	
K12-25 мг; LGG-50 мг	803	84	5	1,24	0,193	3,74x10 ⁹	1,06x10 ¹⁰	
K12-30 мг; LGG-30 мг	803	84	5	1,24	0,189	4,43x10 ⁹	7,12x10 ⁹	
K12-30 мг; L.casei-30 мг	803	85	5	1,24	0,191	5,10x10 ⁹		3,34x10 ⁹
K12-20 мг; LGG-20 мг	803	85	5	1,25	0,195	3,78x10 ⁹	4,58x10 ⁹	

Как следует из Таблиц 5 и 6, твердость, количество КОЕ пробиотиков и истираемость как таблеток для рассасывания с изомальтулозой, так и таблеток для рассасывания с

изомальтом являются подобными. Время распадаемости таблеток для рассасывания с изомальтулозой выше, чем время распадаемости таблеток для рассасывания с изомальтом, а активность воды таблеток для рассасывания с изомальтулозой ниже.

5 Пример 3: Сравнение порошкового продукта, содержащего *S. salivarius* K12 и изомальтулозу, с порошковым продуктом, содержащим *S. salivarius* K12 и мальтодекстрин

В дополнительном подходе саше с изомальтулозой, содержащие примерно 3,33% *Streptococcus salivarius* K12 (50 мг), 32% ФОС (480 мг), 63% изомальтулозы (945 мг), 1% диоксида кремния (15 мг), 0,67% клубничной вкусоароматической добавки (10 мг) и примерно 4-6 мкг премикса витамина D3, сравнивали с соответствующими таблетками для рассасывания с мальтодекстрином, которые содержат мальтодекстрин в качестве объемообразующего агента вместо изомальтулозы. В частности, саше анализировали на предмет их активности воды и КОЕ *S. salivarius* K12, и приведенные в качестве примера результаты каждой партии приведены в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7: Характеристики саше с изомальтулозой, содержащих 50 мг *S. salivarius* K12.

Время [месяцы]	Активность воды [Aw]	КОЕ/г K12
0	0,127	8,37x10 ⁹
6	0,13	7,07x10 ⁹

Таблица 8: Характеристики саше с мальтодекстрином, содержащих 50 мг *S. salivarius* K12.

Время [месяцы]	Активность воды [Aw]	КОЕ/г K12
0	0,12	9,26x10 ⁹
6	0,117	8,34x10 ⁹
12	0,247	7,40x10 ⁹
18	0,238	4,35x10 ⁹
24	0,157	1,35x10 ⁹

Как может быть видно из Таблиц 7 и 8, оба состава в саше являются стабильными при хранении, поскольку активность воды остается низкой, а количество КОЕ остается высоким во время хранения. Таким образом, изомальтулоза является подходящей в качестве вспомогательного вещества по сравнению с обычно используемым мальтодекстрином.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Продукт, который содержит по меньшей мере пробиотические микроорганизмы в качестве активного ингредиента и изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества.
5
2. Продукт по п. 1, который представляет собой (i) прессованный продукт, предпочтительно таблетку, более предпочтительно таблетку для рассасывания или жевательную таблетку; или (ii) порошковый продукт.
10
3. Продукт по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанные пробиотические микроорганизмы представляют собой молочнокислые бактерии, предпочтительно из рода *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* и/или *Bifidobacterium*, причем предпочтительно указанные пробиотические микроорганизмы выбраны из группы, состоящей из *Streptococcus salivarius*, предпочтительно *Streptococcus salivarius* K12, *Streptococcus salivarius* ENT-K12 или *Streptococcus salivarius* M18; *Lactobacillus rhamnosus*, предпочтительно *Lactobacillus rhamnosus* LGG; *Lactobacillus casei*; *Lactobacillus paracasei*; *Lactobacillus fermentum*; *Lactobacillus crispatus*; *Lactobacillus plantarum*; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*; *Lactococcus lactis*; *Enterococcus faecalis*; *Lactobacillus reuteri*; по отдельности или в комбинации.
15
20
4. Продукт по любому из пп. 1-3, который дополнительно содержит одно или более вспомогательных веществ, предпочтительно смазывающее вещество и/или препятствующий комкованию агент, и/или связующее, и/или ароматизирующий агент, причем предпочтительно указанное смазывающее вещество представляет собой стеарат магния или природный заменитель, где указанный препятствующий комкованию агент представляет собой диоксид кремния, трифосфат кальция или природный заменитель, причем указанное связующее представляет собой НМРС или природный заменитель, и/или где указанный ароматизирующий агент представляет собой вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, и причем необязательно указанный продукт дополнительно содержит природный подсластитель, и/или один или более активных ингредиентов, предпочтительно
25
30

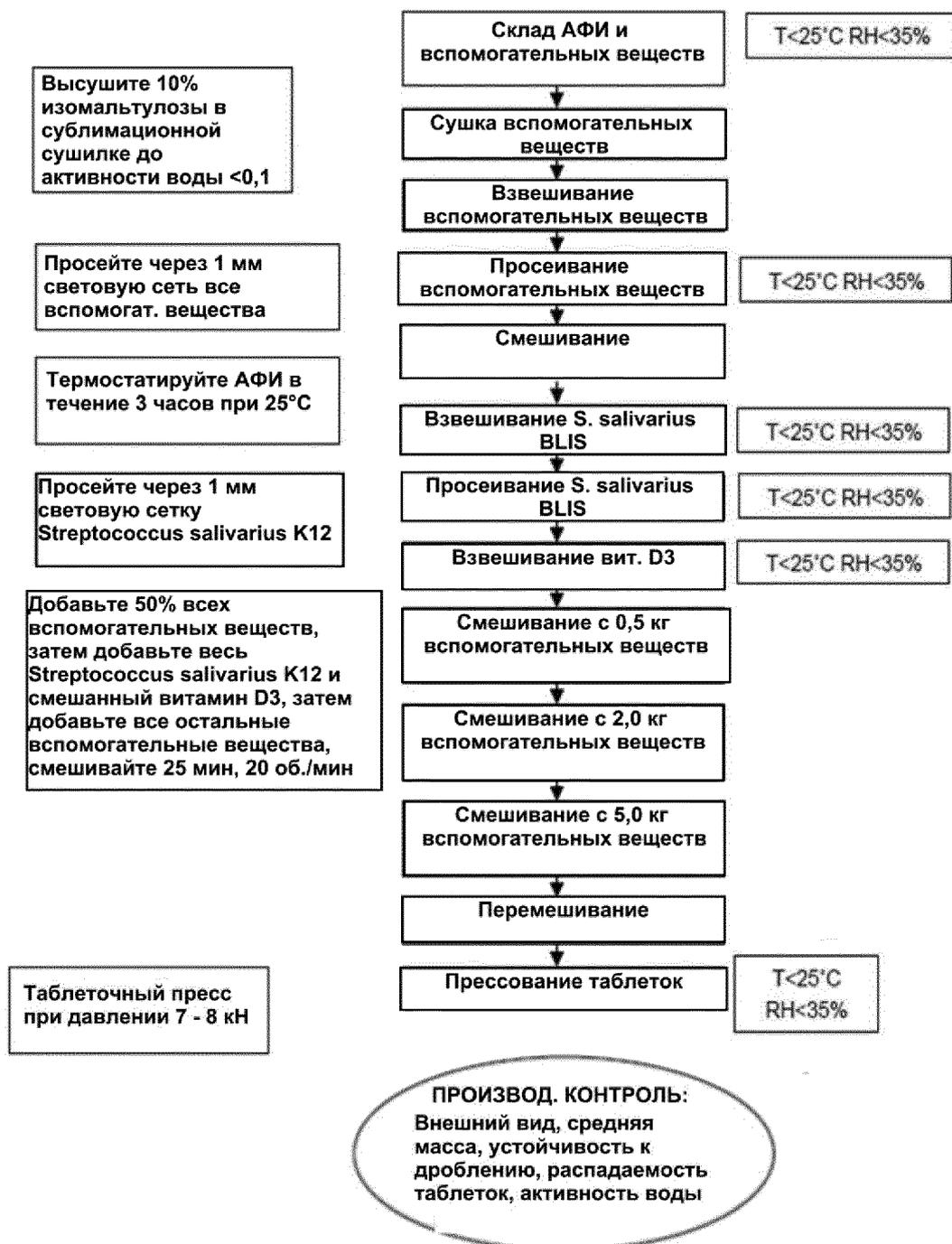
витамины, минералы и/или фруктоолигосахариды, при этом предпочтительно указанный витамин представляет собой витамин D3.

5. Продукт по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанный продукт представляет собой:
- 5
- (i) прессованный продукт и дополнительно содержит смазывающий агент/препятствующий комкованию агент, причем предпочтительно указанный смазывающий агент/препятствующий комкованию агент представляет собой стеарат магния или природный заменитель; ароматизирующий агент, причем предпочтительно указанный ароматизирующий агент представляет собой вкусоароматическое
- 10
- вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество; и необязательно природный подсластитель и/или один или более активных ингредиентов, предпочтительно витамин, предпочтительно витамин D3;
- 15
- (ii) прессованный продукт и дополнительно содержит смазывающий агент/препятствующий комкованию агент, причем предпочтительно указанный смазывающий агент/препятствующий комкованию агент представляет собой стеарат магния или природный заменитель; связующее, где указанный связующее предпочтительно представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (НМРС) или природный
- 20
- заменитель; ароматизирующий агент, причем предпочтительно указанный ароматизирующий агент представляет собой вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество; и необязательно природный подсластитель, и/или один или более активных
- 25
- ингредиентов, предпочтительно витамин, предпочтительно витамин D3;
- (iii) порошковый продукт и дополнительно содержит препятствующий комкованию агент, причем предпочтительно указанный препятствующий комкованию агент представляет собой диоксид кремния, трифосфат кальция или природный заменитель; ароматизирующий агент,
- 30
- причем предпочтительно указанный ароматизирующий агент представляет собой вкусоароматическое вещество, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество; фруктоолигосахариды; и необязательно природный подсластитель и/или один или более активных ингредиентов, предпочтительно витамин, предпочтительно витамин D3.

6. Продукт по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанный продукт представляет собой прессованный продукт и дополнительно содержит смесь рисового экстракта в качестве смазывающего агента/препятствующего комкованию агента, прежелатинизированный кукурузный крахмал в качестве связующего, вкусоароматическое вещество в качестве ароматизирующего агента, предпочтительно клубничное вкусоароматическое вещество, природный подсластитель, предпочтительно стевию, и витамин D3 в качестве дополнительного активного ингредиента.
7. Продукт по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что указанный продукт представляет собой
- (i) прессованный продукт, и содержание изомальтулозы составляет по меньшей мере 80%, предпочтительно от 80% до 97%, более предпочтительно от 82% до 92%, и/или при этом содержание указанных пробиотических микроорганизмов составляет от 0,6% до 20%, предпочтительно от 3% до 15%;
- (ii) порошковый продукт, и содержание изомальтулозы составляет по меньшей мере 50%, предпочтительно от 50% до 97%, более предпочтительно от 58% до 96%, наиболее предпочтительно от 58% до 64% или от 92% до 96%, и/или при этом содержание указанного пробиотического микроорганизма составляет от 0,3% до 11%, предпочтительно от 2% до 8%; и/или
- причем указанный продукт содержит от 5 мг до 160 мг, предпочтительно от 30 мг до 120 мг, более предпочтительно 40 мг, 50 мг, 60 мг, 100 мг или 120 мг указанных пробиотических микроорганизмов.
8. Продукт по любому из пп. 1-7, который представляет собой прессованный продукт и который имеет время распадаемости более 5 минут, предпочтительно от 10 до 30 минут, более предпочтительно от 10 до 11 минут и/или который имеет истираемость от примерно 1,2 до 1,5%, предпочтительно примерно 1,25%.
9. Применение изомальтулозы в качестве вспомогательного вещества в продукте по любому из пп. 1-8.

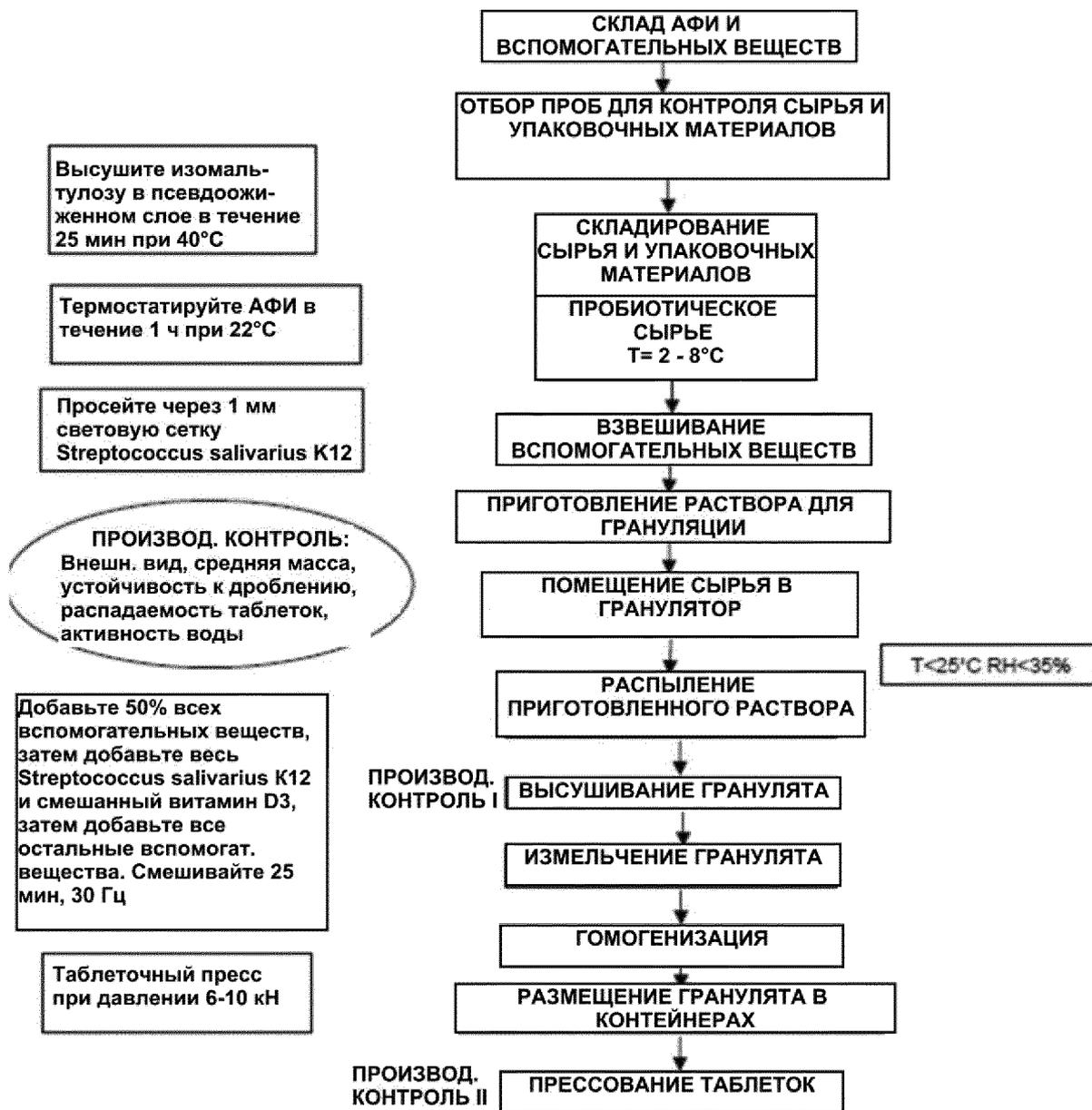
10. Упаковка, содержащая продукт по любому из пп. 1-8.
- 5 11. Продукт по любому из пп. 1-8 или упаковка по п. 10 для применения в лечении отита, предпочтительно отита среднего уха; инфекций верхних дыхательных путей, предпочтительно тонзиллита или фарингита; инфекций нижних дыхательных путей, предпочтительно бронхита или пневмонии; заболеваний и воспалений полости рта, предпочтительно кариеса, мукозита полости рта, периодонтита, кандидоза и/или красного плоского лишая полости рта; галитоза; 10 кожных расстройств, предпочтительно акне и/или дерматита; желудочно-кишечных проблем; аллергий или иммунных заболеваний, предпочтительно аллергического ринита, или мастита у субъекта.
- 15 12. Применение продукта по любому из пп. 1-8 или упаковки по п. 10 для поддержания здоровой микрофлоры полости рта, здоровой микрофлоры верхних и нижних дыхательных путей, здоровой кожи, улучшения контроля веса, поддержания здоровой микрофлоры кишечника, здоровой микрофлоры влагалища; поддержания нормального пищеварения или поддержания здоровой перистальтики кишечника, здоровой частоты дефекации и/или стула, 20 консистенции и/или вида стула у субъекта.
- 25 13. Способ получения продукта, который содержит по меньшей мере пробиотические микроорганизмы в качестве активного ингредиента и изомальтулозу в качестве вспомогательного вещества, отличающийся тем, что указанный способ включает по меньшей мере следующие этапы:
- 30 (i) смешивание указанных пробиотических микроорганизмов с изомальтулозой и с одним или более дополнительными вспомогательными веществами и необязательно с одним или более дополнительными активными ингредиентами; и
- (ii) гомогенизацию смеси; и
- (ii) прессование указанной смеси с получением прессованного продукта, причем предпочтительно указанное прессование выполняют при давлении от 6 до 10 кН/прессованный продукт, или внесение указанной смеси в саше, и необязательно

- (iii) анализ количества КОЕ/г и/или активности воды; и необязательно времени распадаемости, средней массы, устойчивости к дроблению, внешнего вида, истираемости и/или активности воды указанного продукта.
- 5 14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что этап (i) состоит из следующих этапов:
- (a) смешивание изомальтулозы с одним или более дополнительными вспомогательными веществами, предпочтительно со смазывающим агентом/препятствующим комкованию агентом, предпочтительно со стеаратом магния;
- 10 (b) распыление раствора связующего на указанные смешанные вспомогательные вещества, причем предпочтительно указанный раствор связующего состоит из воды и связующего, при этом предпочтительно указанный связующее представляет собой НМРС или прежелатинизированный крахмал, наиболее предпочтительно
- 15 предварительно прежелатинизированный крахмал, с образованием посредством этого влажных гранул;
- (c) сушку указанных гранул, предпочтительно при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение примерно 30 минут;
- (d) измельчение указанных гранул;
- 20 (e) добавление указанных пробиотических микроорганизмов к указанным измельченным гранулам и необязательно добавление одного или более дополнительных активных ингредиентов.
- 15 15. Способ по п. 13 или 14, отличающийся тем, что указанный продукт представляет собой продукт по любому из пп. 1-8.
- 25 16. Продукт, полученный способом по любому из пп. 13-15.



Фиг. 1

ПРЕССОВАНИЕ ТАБЛЕТОК. ВЛАЖНАЯ ГРАНУЛЯЦИЯ



Фиг. 2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
202390882

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
A61K 35/744 (2015.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A23L 33/135 (2016.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 35/744, 47/26, A61P 1/00, A23L 33/135

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
 EAPATIS, Espacenet, Patentscope, USPTO, Embase, Google, Яндекс

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	RU 2333660 C1 (ЗЮДЦУКЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬЩАФТ МАННХАЙМ/ОКЗЕНФУРТ [DE]) 2008-09-20	1-5, 7, 9-12
Y	реферат; ф-ла пп.1-25; описание стр. 4 строчки 24-49, стр. 7 строчки 11-36, стр. 8 строчки 30-39, 44-50.	6, 8, 13-16
X	CN 110051003 A (GUANGZHOU NARNIA BIOTECHNOLOGY CO LTD) 2019-07-26	1-13, 15, 16
Y	реферат; формула пп. 1-14; описание [0009]-[0018], [0029]-[0034], [0079]-[0089], [0095]-[00109].	14
X	CN 108185095 A (QIYUANTANG NINGXIA BIOTECHNOLOGY CO LTD) 2018-06-22	1-6, 9-16
Y	реферат; ф-ла пп. 1-10; описание [0005]-[0018], примеры 1-8	
Y	Hui-Hui Su et al. Green synthesis of isomaltulose from cane molasses by an immobilized recombinant Escherichia coli strain and its prebiotic activity. LWT, Volume 143, 2021, 111054, doi: 10.1016/j.lwt.2021.111054	1-16
Y	реферат, с. 7-8, параграф 3.6	
A	CN 105104765 A (GANSU AONONG FODDER TECHNOLOGY CO LTD) 2015-12-02	1-16
A	CN 113615741 A (ZHANG YUERU) 2021-11-09	1-16
A	CN 111034891 A (HANGZHOU NEPTUNUS BIOENGINEERING CO LTD) 2020-04-21	1-16

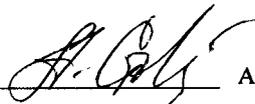
последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
 «А» - документ, определяющий общий уровень техники
 «D» - документ, приведенный в евразийской заявке
 «E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
 «O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
 "P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
 «Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
 «У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
 «&» - документ, являющийся патентом-аналогом
 «L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **18/08/2023**

Уполномоченное лицо:
 Заместитель начальника Управления экспертизы
 Начальник отдела химии и медицины

 А.В. Чебан