



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) А 61 К 35/20

А 61 К 35/74

А 61 К 35/78

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 99660

(22) Заявено на 23.05.95

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 31.12.96

(45) Отпечатано на 31.12.97

(46) Публикувано в бюлетин № 9
на 30.09.97

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

"Пластхим" ЕАД, Ботевград

(72) Изобретател(и):

Лозан Кръстанов Лозанов, София

Мария Илиева Панчовска

Пейо Ангелов Пеев

Христо Василев Златев, Ботевград

Вела Георгиева Панчева

Трудовец, Софийска област

Велика Христова Кръстева

Димитрина Данаилова Иванова

Николай Петков Николаев

Вунка Стоева Найденова, Ботевград

Румяна Петрова Вачкова

Росица Кирилова Еникова, София

(74) Представител по индустриална
собственост:

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) СЪСТАВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ПРОДУКТИ ЗА ХУМАННАТА МЕДИЦИНА

(57) Съставът намира приложение за приготвянето на серия фармацевтични продукти с широкоспектърен, комбиниран ефект, които се използват като помощни и терапевтични средства. Лечебният им и профилактичен ефект се дължи на съдържащата се в тях богата на биологично-активни вещества субстанция с висок титър жизнеспособни клетки от щам *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L и добавените като коригенси фосфолипиди, есенциални аминокиселини, въглехидрати, витамини, пектин, белтъчни хидролизати, млечна киселина.

Съставът включва биологично-активна субстанция, получена от лиофилизирана стандартизирана културна течност от *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L в комбинация с природни продукти: метарин, хидролизиран млечен казеин, ябълков пектин, балансиран витаминен комплекс, фруктоза, таблетоза, ментол, есенция, подсладители, минерални соли.

2 претенции

(54) СЪСТАВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ПРОДУКТИ ЗА ХУМАННАТА МЕДИЦИНА

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до състав на фармацевтични продукти, приложими като мощни и терапевтични средства в хуманната медицина при заболявания на храносмилателната система, дисбиотични състояния; чернодробни заболявания, възпаления на устната кухина, тонзилити, фарингити, ларингити.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Известни са лечебни храни с участието на микроорганизми от вида *Lactobacillus bulgaricus*, които са с ограничен спектър на приложение в хуманната медицина и се получават по традиционни методи от заквасени млечни храни /1, 2, 3, 4, 5, 6, /. Такъв пример е биостимулиращ продукт под формата на капсули, който има следният състав: Лактобацилус булгарикус - лиофилизирана бактериална култура от българско кисело мляко - 200 mg и изсушени и смлени луковичи от чесън - 200 mg.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ

Със състава съгласно изобретението се създават подходящи по състав лекарствени средства с широкоспектърен, комбиниран ефект за приложение в хуманната медицина на база наличието на оптимален брой жизнеспособни клетки от щам *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L и биопродукти от неговата жизнедеятелност, в съчетание с други полезни натурални вещества.

Съставът се основава на биологично-активна субстанция /БАС/ от щам-продуцента *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L, НБПМКК № 3107 и следните комбинирани с нея продукти / изразени в % /:

БАС от лиофилно изсушени от 34 до 55, клетки на *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L, Ментол - 1.2, Метарин - 9, Казеинов хидролизат от 36 до 37, Ябълков

пектин от 8 до 18, Витаминен комплекс от 5 до 6, Витамин С - 1, Сорбитол - 64, Аспартам от 2 до 3, Сухо мляко / обезмаслено / - 40, Фруктоза - 10, Захароза от 18 до 23, Таблетоза от 6 до 16, Есенция / портокал, какао, шоколад / - 3, Магнезиев стеарат - 0.06 - 0.12, Какао на прах - 3.6, Калиев хлорид - 3, Магнезиев сулфат - 1.2 и Калиев монофосфат - 3.6.

Витаминният комплекс включва в g/kg:

10 Витамин Е - 124,000, Витамин В₁ - 7,000, Витамин В₆ - 9,000, Витамин РР - 90,000, Калциев D пантотенат - 40,000, Витамин В₁₂ - 0,025, Фолиева киселина - 0,800 и Витамин С - 375,000.

15 За приготвянето на БАС се използва специално селектиран щам L.B.-51L, регистриран в НБПМКК под № 3107.

При статични анаеробни условия за култивиране вегетативният посевен материал от щама се инокулира в течна хранителна среда /като основен азотен източник се използва соев протеин, а като въглероден източник - захароза и лактоза/. От стандартизираната културна течност след лиофилно сушене се получава 25 БАС, служеща като основа на фармацевтични продукти.

При култивиране на щам LB - 51L върху соево-млечен агар се образуват безцветни, плоски колонии с неправилна форма и влажна 30 консистенция.

Върху глюкозов агар образува дребни, плоски, безцветни колонии с неправилна форма.

Върху АХМ образува колонии с неправилна форма, мръсно бял цвят и мазна 35 консистенция.

Върху MRS агар образува дребни блестящи колонии.

Върху млечен агар образува много дребни, безцветни плоски колонии.

40 Морфологичните особености на щама върху агарови среди се изпитват при 37° С за 48 - 72 часа.

Върху соева среда с 3 % сухо вещество и обезмаслено мляко при 43°С на 18 - 20 часа от култивирането се наблюдават къси и удължени пръчки с ясно изразени волутинови зърна. Клетките са с размер от 7 - 12 . Не образува спори и е неподвижен.

Оцветяване по GR +/- Развитие в 1% глюкозов бульон Развитие в желатина Развитие в обезмаслено мляко Отнасяне към лакмусово мляко Отнасяне към кислорода	не образува утайка не втечнява коагулира млякото при 37°C редуцира лакмусовото мляко факултативен анаероб
--	---

Температурата на развитие е следната при : 15° C - няма растеж, 25° C - 25 часа, 30° C - 18 часа, 37° C - 10 часа, 42° C - 9 часа, 45° C - 9 часа и при 50° C - 9.5 часа.

Оптимална температура за развитие Млечна киселина % в млякото Млечна киселина % в соева среда Конфигурация на млечната киселина Образуване на газ от глюкоза Образуване на NK_3 от аргинин Развитие в ескулин бульон Развитие в MRS бульон с 3% фенол Развитие в мляко с 0.3% фенол	37° C - 45° C 1.7 % 1.2 - 1.7 % D /-/ не образува не образува не се развива не се развива слабо развитие
--	--

Ферментиране на въглехидратите :

Глюкоза	+	Рафиноза	+
Захароза	+	Сорбит	+
Маноза	+	Манит	+
Лактоза	+	Скорбяла	-
Лалтоза	+	Инулин	-
Мелибиоза	+	Глицерин	-
Мелизитоза	+		

Щам *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L, се съхранява лиофилно на среда с 8% обезмаслено мляко, 4% екстракт от соев шрот и 2% захароза.

Рехидратираща се във физиологичен разтвор при 18°C - 20° C за 30-40 мин.

Жизненост на клетките преди лиофилизация 1.10^{13} .

Жизненост на клетките след лиофилно сушене - 1.10^9 - 10^{10} /g.

Предимствата на предложения състав на горепосочените фармацевтични продукти са, че те са приложими при широк спектър заболявания: храносмилателни разстройства, дисбиози, колити, проктити, чернодробни заболявания, хиперлипидемии, възпаления в устната кухина. При взаимодействие на отделните му компоненти се осигурява абсорбцията на енто-ротоксини и тежки метали, намалява се екзо-

25 генният внос на холестерол. Така подобреният състав има биостимулиращо и профилактично действие при психически и физически натоварвания и след боледуване, както и при профилактика на атеросклероза.

30 Този ефект се дължи на високия титър жизнеспособни клетки от *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L, богато съдържание на биологично-активни продукти /млечна киселина, протеини/ в БАС и от друга страна възможността за комбинацията и с ценни натурални вещества, засилващи профилактичното и лечебното действие на всеки от серията фармацевтични продукти за хуманната медицина.

40 С жива култура от щама при експериментални условия се доказва неговият антиканцерогенен ефект, а при моделирана хиперлипидемия се доказва и хиполипидемичният му ефект.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се илюстрира със следните примерни изпълнения:

50 Пример 1. Получаване на БАС като основа за фармацевтични продукти. Вегетативна култура от щам *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L № 3107, култивиран

при 43° С, статично върху соево-захарозен екстракт със сухо вещество 3.0 - 3.2 % и pH 5.6 - 5.8 за 20 - 24 часа се използва за инокулиране на посевна хранителна среда със състав /1/1/:

соев шрот - 40.0 g
захароза - 20.0 g

ПОДГОТОВКА: Соевият шрот се изварява 60 мин. на 124° С. Сепарира се и към филтратата се добавя захароза. Средата се стерилизира 30 мин. на 120° С. Готовата среда има сухо вещество 2.8 - 3.2 % и pH 5.8 - 6.0.

Посевната среда се посява с 15 - 20 % инокулум. Култивирането на щама се осъществява във ферментатори от 250 l при следните параметри: температура 43° С, без аерация, продължителност 20-24 часа, pH на средата 3.8 - 4.0.

Ферментационният процес се провежда във ферментатори с обем 2000 l. Използва се хранителна среда в състав, показатели и параметри на култивиране като при посевната култура. Ферментационният процес завършва при pH на културалната течност под 4.2 и брой такива клетки от *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L над $1 \times 10^{13}/\text{ml}$.

Към културната течност при асептични условия се добавя 3% таблетоза. Разтворът се хомогенизира при включена бъркалка за 15 мин. Стандартизираната течност се изсушава лиофилно при температура на замразяване -40°С и температура на сушене +25°С. Получената БАС се разфасова в полиетиленови торби и се съхранява в хладилни условия при +4° С.

БАС се характеризира със следните показатели:

Млечна киселина, %	10 - 16
Общ белтък, %	23 - 28
pH по 1 % разтвор	3.8 - 4.2
Брой жизнеспособни клетки от <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> - 51 L	над $1 \times 10^9/\text{g}$
Микробиологична чистота:	
Ентеро-патогенни микроорганизми	не се установяват
Колиформи	не се установяват
Плесени, дрожди	не се установяват

Пример 2. Таблетки за употреба в устата, с фарингосептично действие /0.650g/. Приема се при възпаления в устната кухина, тонзилити, фарингити, ларингити и ринити. Освежават устната кухина и нормализират нейната микрофлора.

Съдържат. Биологично-активна субстанция от лиофилно изсушени клетки на *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L и продуктите от неговата жизнедеятелност, ментол, Витамин С и подсладители.

Съставът за получаване на 7.8 kg продукт включва в kg: БАС от лиофилно изсушени клетки на *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L - 3.0 kg, Ментол - 0.1 kg, Витамин С - 0.075 kg, Аспартам - 0.025 kg, Сорбитол - 5.0 kg, Таблетоза - 0.4 kg, Магнезиев стеарат - 0.100 kg.

Получава се чрез смесване и хомогенизиране на изходните съставки с последващо таблетирание и блистер опаковка.

Съдържание на една таблетка /0.650 g/: Разтворими протеини - 0.0650 g, Млечна киселина - 0.0650 g, Витамин С - 0.0054 g, Сорбитол - 0.3736 g, Таблетоза - 0.0270 g, Ментол - 0.0065 g, Аспартам - 0.0016 g, Магнезиев стеарат - 0.0081 g, Жизнеспособни клетки от *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L - над $1 \times 10^5/\text{g}$.

Пример 3. Препарат с хепатопротективно действие. Помощно средство и съпътстваща терапия при остри и хронични чернодробни заболявания, дистрофия на черния дроб, предизвикани от тежки метали, при хиперлипидемии и алкохолно чернодробна болест.

Съдържа БАС с жизнеспособни клетки от *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L, хидролизиран млечен казеин, ябълков пектин, фосфолипиди, фруктоза и балансиран витаминен комплекс.

Съставът за получаване на 7.8 kg продукт включва следните компоненти в kg: БАС от *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L - 2.7, Казеинов хидролизат - 2.9, Метарин - Р - 0.7, Фруктоза - 0.82, Захароза - 1.25, Пектин /ябълков/ - 0.55, Витаминен комплекс № 909/4 - 0.45 и Магнезиев стеарат - 0.05.

Получава се чрез смесване и гранулиране на изходните вещества, опудряне и калибриране на гранулата, таблетирание на гранулата и филмиране на таблетките.

Съдържанието на една обвита таблетка

/0.650 g/: Разтворими протеини - 0.1950 g, Метионин - 0.0074 g, Аргинин - 0.0102 g, Фосфолипиди - 0.0157 g, Фруктоза - 0.0584 g, Ябълков пектин - 0.0325 g, Витамин Е - 1.573 mg, Витамин В₁ - 0.1837 mg, Витамин В₆ - 0.2357 mg, Витамин РР - 2.3595 mg, Калциев D - пантотенат - 1.0483 mg, Витамин В₁₂ - 0.6496 µg, Фолиева киселина - 22.58 µg, Витамин С - 10.58 mg, Жизнеспособни клетки от *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L - над 1.0 x 10⁴/g, Филмиращо покритие.

Пример 5. Биостимулиращи продукти под формата на гранули. Прилагат се като помощно средство и съпътстваща терапия при възста-

новяване след психическа и физическа умора. Действат общо тонизиращо след боледуване и в спортната практика. Профилактична храна за боледуващи от гастрити, колити, стомашни и дуоденални язви, при нарушена перисталтика на червата и дисбактериози.

СЪДЪРЖАТ: Биологично-активна субстанция с жизнеспособни клетки на *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* - 51 L, витамини, минерални соли, въглехидрати, млечен казеин, сухо мляко.

Състав на 54 kg продукт:

Наименование	Количество в kg		
	№ 1	№ 2	№ 3
1. Биологично-активна субстанция от <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> -51L	28	27,240	16,500
2. Захароза	31,900	12,500	19,350
3. Аспартам	0,066	0,12	0,200
4. Калиев монофосфат	1,980	1,980	1,980
5. Калциев хлорид	1,850	1,850	1,850
6. Магнезиев сулфат	0,660	0,660	0,660
7. Есенция /коняк, шоколад, портокал/	1,650	1,650	1,650
8. Витаминен комплекс	0,120	0,120	0,120
9. Сухо обезмаслено мляко	-	-	21,780
10. Какао на прах	-	-	1,980
11. Казеинов хидролизат	-	19,80	-

Получават се чрез смесване на изходните вещества с последващо гранулиране на сместа, опудряне, калибриране и опаковка на гранулата.

Съдържание в 100 g гранули:

Наименование	Количество в kg		
	№ 1	№ 2	№ 3
1. Протеини g	20-24	38-42	28-33
2. Захари g	48-53	28-30	35-40
3. Мазнини g	2,5	2,5	2,5
4. Калций g	0.8-1.0	0.8-1.0	0.81.0
5. Калий g	0.8-1.0	0.9-1.0	0.81.0
6. Магнезии g	0,20-0,25	0,20-0,25	0,20-0,25
7. Витамин Е mg	12	12	12
8. Витамин В ₁ mg	1,40	1,40	1,40

9. Витамин B ₆ mg	1,80	1,80	1,80
10. Витамин PP mg	18,00	18,00	18,00
11. Калциев D-пантотенат mg	8,0	8,0	8,0
12. Витамин B ₁₂ µg	5,0	5,0	5,0
13. Фолиева киселина µg	75,00	75,00	75,00
14. Жизнеспособни клетки от <i>LB 51L</i> и продукти от неговата жизнедеятелност	наличие		

Патентни претенции

1. Състав на фармацевтични продукти за хуманната медицина на основата на *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, белтъчни препарати, пектин, въглехидрати, витамини и витаминни комплекси, характеризиращ се с това, че допълнително включва ментол, метарин, таблетоза, есенция, какао на прах, магнезиев стеарат, минерални соли, а биологично-активната субстанция е от щам *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus-51L* / НБПМКК № 3107/, като процентното %/ съотношение на отделните компоненти на състава е: биологично активна субстанция от лиофилно изсушени клетки на *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 51 L* от 34 до 55; Ментол - 1,2; Метарин 9; Казеинов хидролизат - 36-37; Ябълков пектин - 8-18; Витаминен комплекс - 5-6; Витамин С - 1; Сорбитол - 64; Аспартам - 2-3; Сухо мляко /обезмаслено/ - 40; Фруктоза - 10; Захароза - 18-23; Таблетоза - 6-18; Есенция /портокал, какао, шоколад/ - 3; Магнезиев стеарат - 1,2; Калиев монофосфат - 3,6; Магнезиев сулфат - 1,2; Калиев хлорид - 3; Какао на прах - 3,6.

2. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че витаминният комплекс включва в g/kg: Витамин Е - 124,00; Витамин В₁ - 7,000; Витамин В₆ - 9,000; Витамин РР -

90,000; Калциев D - пантотенат - 40,000; Вита-мин В₁₂ - 0,025; Фолиева киселина - 0,800; Витамин С - 375,000.

Литература

1. Friend B, and K. Shahani, Y-Appl - Nutr, 36, 1984, 125 - 153.

2. Ташев Т. Тевекелиев, И. Стоянов, Н.техн. конф. "Технология, хранене и биологични качества на йогурта и други млечно-кисели продукти", София, НТС, 18-29 V - 1975.

3. Королева Н., М. Кондратенко, Симбиотични закваски от термофилни бактерии за производство на млечни продукти. С., Техника, 1978, 223 с.

4. Commission du Codex Alimentarius CX/FSDU 82/10, Yuillet, 1982, Codex Stan 72-1981. Norm Codex pour les preparations pour les nourrissons, CAC/ vol.IX. E ol.Y.1982.

5. Сп. Химическа технология и биотехнология 1991 бр. 51 № 4 с. 539-570. Резюмета от доклади на тема "Пробиотиците - факт или измислица".

6. Ramband Y.C., V. Bouhnik, ph. Martean, Dairy products and intestinal flora in " Dairy products in Human health and Nutrition ", Serrano Rioset al. (eds), 1994, Balkema, Rotterdam, YS BN 90 5410 3590, 389-399.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Минева

Редактор: Е. Синкова

Пор. 38236

Тираж: 40 ЗС