

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038394**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.20

(21) Номер заявки
201800591

(22) Дата подачи заявки
2017.05.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 35/66 (2015.01)
A61Q 90/00 (2009.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) МИКРОКАПСУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2017112773

(32) 2017.04.13

(33) RU

(43) 2019.04.30

(86) PCT/RU2017/000328

(87) WO 2018/190743 2018.10.18

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**ГУРЬБЕВ АРТЕМ МИХАЙЛОВИЧ
(RU)**

(74) Представитель:
Королькова Г.В. (RU)

(56) US-A1-20090232785
Renata Tiekko Nassu. Determination of melting point of vegetable oils and fats by differential scanning calorimetry (DSC) technique *Grasas y Aceites*//Vol. 50. Fase. I.-1999.-, 16-22., p. 18, 1-y col., 1-y para.
WO-A1-0145721
WO-A1-2009046930
RU-C1-2241451

(57) Объектом настоящего изобретения являются микрокапсулы, содержащие живые микроорганизмы, способные их эффективно и контролируемо высвободить при контакте с кожей и слизистыми оболочками человека или теплокровного животного. Микрокапсулы могут быть использованы в качестве самостоятельного лечебного, лечебно-косметического или косметического средства для наружного применения, а также в составе приемлемой для этой цели композиции.

038394 B1

038394 B1

Область техники

Изобретение относится к лечебным и косметическим средствам для наружного применения и может быть использовано в медицине и косметологии для нормализации микрофлоры, гомеостаза и барьерной функции кожи и слизистых оболочек при старении, повреждениях факторами внешней среды (УФ-лучи, ветер, низкие температуры, травмы) и патологических процессах (микробные инфекции, воспалительные и аллергические заболевания, нарушения обмена веществ).

Предшествующий уровень техники

Нормальная микрофлора играет важную роль в формировании защитного барьера при контаминации кожи и слизистых оболочек патогенными микроорганизмами (бактерии, грибы, вирусы) и в процессах репарации при повреждениях различной этиологии. Кроме того, состав микрофлоры влияет на интенсивность процессов естественного старения кожи, поддержание ее гомеостаза, водно-солевого баланса, тургора и других показателей функционального состояния.

О положительном эффекте пробиотических микроорганизмов свидетельствуют многочисленные данные литературы и наличие устойчивого рынка разнообразных продуктов, содержащих живые бактерии. Широко распространены пробиотики для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний, дисбиозов кишечника, вагинозов, они составляют большой сегмент рынка. Однако направление использования микроорганизмов в наружных лекарственных формах и в косметике только начинает развиваться и является крайне перспективным.

В настоящее время существует потребность в новых косметических средствах, обеспечивающих возможность нанесения микроорганизмов на кожу и/или слизистые оболочки.

Существует большое количество косметических средств, эффект которых основан на использовании продуктов жизнедеятельности (метаболизма), а также продуктов разрушения микроорганизмов (лизатов), раскрытых, например, в следующих патентных документах: WO 2011026039, CN 102225045, US 8715650, US 6645506, US 7651680, US 20050201996, US 8709454.

Также известны косметические средства, содержащие в своем составе живые микроорганизмы или их жизнеспособные споры, например, следующие патентные документы: US 20130251695, US 20090186057, US 8709454, WO 0113927.

Однако, как правило, такие средства имеют неудовлетворительные потребительские характеристики, такие как низкая стабильность и малый срок хранения, неприятный запах, которые обусловлены процессами жизнедеятельности микроорганизмов, подвергающихся взаимодействию с водой и другими активными веществами, входящими в состав лекарственных и косметических композиций.

Для изоляции микроорганизмов от взаимодействия с окружающей средой может быть использована их микроинкапсуляция.

Известна из патента США US 5614209 А (опубл. 25.03.1997) композиция, представляющая собой микрокапсулированные лактобактерии, а также описан способ получения микрокапсулированных лактобактерий с использованием метода удаления легколетучего растворителя из раствора сополимеров акриловой и метакриловой кислот.

Известны из патента RU 2220716 С1 (опубл. 10.01.2004) микрокапсулы, которые представляют собой частицы серо-желтого цвета размером от 10 до 200 мкм, содержащие лиофилизированную культуру лактобактерий. Способ получения микрокапсул состоит в том, что лиофилизированную культуру лактобактерий покрывают оболочкой, которая содержит поливинилпирролидон, дубленный танином.

Известны из патента RU 2171672 С1 (опубл. 10.08.2001) микрокапсулированные формы микроорганизмов с использованием сополимера акриловой и метакриловой кислот в виде водной суспензии. В качестве технологической среды при получении таких микрокапсул используются парафины, минеральные и растительные масла, которые удаляются на заключительных этапах процесса и не входят в состав полученных микрокапсул.

Недостатками вышеприведенных микрокапсул является то, что их невозможно использовать как наружное лекарственное или косметическое средство вследствие того, что прочная каркасная основа, формирующаяся в результате получения полимерных микрокапсул, не предусматривает их разрушение (растворение, расплавление, размягчение) при температуре тела человека и высвобождение активных микроорганизмов при нанесении на кожу. Присутствие в составе косметического средства полимерных микрокапсул, представляющих собой твердые неразрушающиеся частицы, вызывает абразивный эффект при нанесении на кожу, так как полимерный материал оболочки не растворяется, даже если капсула механически разрушится. Также существенным недостатком вышеприведенных технических решений является то, что получаемые микрокапсулы не обеспечивают защиту содержащихся в них микроорганизмов от взаимодействия с водной средой и другими активными веществами, входящими в состав лекарственных и косметических композиций.

Известно, что для защиты активных компонентов, в том числе бактерий, от воздействия кислорода воздуха и влаги используют липидные или восковые микрокапсулы. В публикациях Santo Scalia, Paul M Young & Daniela Traini "Solid lipid microparticles as an approach to drug delivery" (Expert Opin. Drug Deliv. (2015) 12(4):583-599); Surajit Das, Anumita Chaudhury "Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery" (AAPS PharmSciTech, (2011) 12(1):62-76); WO 2009046930 А1

(опубл. 16.04. 2009) раскрыты липидные или восковые капсулы, или микрокапсулы, или нанокапсулы с оболочкой или без оболочки, матриксного или резервуарного типа и методы их получения.

Известен из патента US 9427012 B2 (опубл. 30.08. 2016) способ получения мягких гелевых капсул, содержащих суспензию микроинкапсулированных в растительном липиде (с температурой плавления от 35 до 75°C) пробиотических бактерий. Полученные микрокапсулы размером 150-550 мкм имеют гелевую оболочку и являются стабильными в течение по меньшей мере 24 месяцев при комнатной температуре.

Также известна из публикаций: WO 2008046625 A2 (опубл. 24.04. 2008) и "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" By Lachman and Lieberman (3rd Editn, 1987 г., стр. 405) суспензия микроорганизмов в неводном наполнителе, представляющем собой смесь воска, жирного масла и эмульгатора; а также содержащие эту суспензию мягкие или твердые желатиновые капсулы, предназначенные для использования, например, в таких областях как пищевая промышленность, производство кормов, косметическая или при производстве пищевых добавок. Известные капсулы так же, как и вышеописанные в US 9427012 B2, имеют оболочку для сохранения жизнеспособности микроорганизмов при хранении. При этом условия, определяющие возможность косметического применения как суспензии, так и капсул, ее содержащих, в WO 2008046625 A2 не раскрыты. В "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" на стр. 398 описано возможное использование гелевой капсулы в качестве упаковки одноразовой дозы косметического средства в виде суспензии.

Недостатками вышеописанных мягких и твердых желатиновых капсул при их возможном наружном (в том числе косметическом) использовании является наличие прочной оболочки, которая препятствует их быстрому разрушению при прямом нанесении на кожу и может оказывать абразивный эффект при растирании.

Все вышеописанные известные микрокапсулы и капсулы, содержащие микроорганизмы, направлены на решение задачи защиты биологически активных компонентов (в том числе микроорганизмов) от воздействия окружающей среды и повышения их стабильности при хранении.

Однако не всегда для наружного применения достаточно наличия у микрокапсул только защитных свойств: наряду с этим микрокапсулы должны обладать свойствами, позволяющими обеспечить эффективную доставку жизнеспособных микроорганизмов на кожу и слизистые оболочки, а также приемлемые потребительские характеристики.

В патенте RU 2306132 C2 (опубл. 20.09.2007) предпринята попытка решения эффективной доставки жизнеспособных микроорганизмов на кожу. Предложено средство для ухода за кожей в виде ткани пропитанной суспензией бактерий в жидком липиде, позволяющее доставлять продуцирующие молочную кислоту бактерии на кожу.

Такая форма имеет узкое применение и не относится ни к микрокапсулам, ни к содержащим их композициям, предназначенным для косметического использования.

Таким образом, существует потребность в создании лечебного или косметического средства, имеющего форму, подходящую как для самостоятельного использования в качестве наружного средства, так и для введения в состав композиций для наружного применения, и позволяющего решить задачу эффективной доставки жизнеспособных микроорганизмов на кожу и слизистые оболочки человека и теплокровных животных.

Раскрытие изобретения

В основу изобретения поставлена задача создания микрокапсул, содержащих микроорганизмы и способных их эффективно и контролируемо высвободить при контакте с кожей и слизистыми оболочками человека или теплокровного животного.

Техническим результатом является обеспечение возможности создания новой формы лечебного или косметического средства для наружного применения, содержащего микроорганизмы, обладающего улучшенными потребительскими характеристиками: эффективной доставкой жизнеспособных микроорганизмов на кожу и слизистые оболочки (быстрое разрушение микрокапсул при попадании на кожу или слизистые оболочки), отсутствием неприятного запаха, отсутствием абразивного эффекта.

Еще одной целью является повышение удобства использования и увеличения срока хранения без утраты жизнеспособности микроорганизмов.

Еще одной целью является обеспечение стабильности микрокапсулы в условиях ее нахождения в гелях, кремах и т.п.

Поставленная задача решается тем, что заявляемые микрокапсулы состоят из матрицы, в которую инкапсулированы микроорганизмы, при этом материал матрицы обладает свойством плавления или размягчения при температуре, выбранной из диапазона 25-43°C, а количество инкапсулированных микроорганизмов находится в диапазоне от 0,001 до 80 мас.% от общей массы матрицы при том, что микрокапсулы имеют способность высвободить содержащиеся в них микроорганизмы при контакте с поверхностью кожи или слизистыми оболочками организма человека или теплокровного животного.

Кроме того, содержание воды в микрокапсуле не превышает 10 мас.%, предпочтительно не превышает 5 мас.% или наиболее предпочтительно не превышает 1 мас.%.

При присутствии воды в материале матрицы в количестве более 10 мас.% возможно снижение жизнеспособности микроорганизмов, содержащихся в микрокапсулах.

Кроме того, материал матрицы выбран из группы веществ, включающей липиды: животные и растительные масла и жиры, полностью гидрированные или частично гидрированные растительные и животные масла и жиры, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, частично гидрированные или полностью гидрированные жирные кислоты, эфиры жирных кислот, насыщенные и ненасыщенные частично гидрированные или полностью гидрированные моноглицериды, диглицериды и триглицериды, фосфолипиды, лецитины, частично гидрированные или полностью гидрированные фосфолипиды и лецитины, лизолецитины и лизофосфатидилхолин; воски: животные воски, растительные воски, минеральные воски, синтетические воски, эфиры восков, насыщенные и ненасыщенные жирные спирты, эфиры жирных спиртов; насыщенные и ненасыщенные углеводороды (парафины); силиконы и эфиры силиконов; эфиры полиолов: эфиры глицерина, сорбитана, сорбитана стеарат, глицерил рицинолеат; полиглицеролы и их эфиры; гидрофобные гелеобразователи: диоксид кремния, полиэтилены.

Материал матрицы может быть выбран в виде смеси вышеперечисленных веществ.

Температура плавления или размягчения в диапазоне 20-43°C подбирается специалистом в каждом конкретном случае с учетом выбора материала матрицы или компонентов смеси с учетом их соотношений.

В норме температура на разных участках кожи и слизистых оболочек человека варьирует в пределах 25-37,5°C. У теплокровных животных (кошки, собаки, копытные животные и т.д.) температура тела в норме составляет 37-39°C; птицы имеют температуру тела 40-43°C.

Для наружного использования микрокапсул желательно, чтобы температура плавления или размягчения материала матрицы лежала в диапазоне 26,5-35,0°C, так как в этом диапазоне находится температура поверхности кожи человека: средняя температура человека на коже лба - 33,2°C; на груди - 33,5°C; на кистях рук - 30,4°C; на ступнях 26,5-27,0°C. Для быстрого разрушения микрокапсул при их нанесении на кожу или слизистые оболочки температура плавления материала матрицы может быть на 3-5°C ниже температуры целевого участка тела. Однако при температуре плавления материала матрицы ниже 20°C микрокапсулы будут обладать низкой стабильностью и могут разрушаться в процессе хранения при комнатной температуре.

Кроме того, микрокапсулы имеют размер 100-7000 мкм и получены путем механического измельчения охлажденной суспензии микроорганизмов в материале матрицы.

Кроме того, микрокапсулы имеют размер 50-3000 мкм и получены путем охлаждения капель суспензии микроорганизмов в материале матрицы.

Кроме того, микрокапсулы имеют размер 100-2000 мкм и получены путем распыления расплавленного материала матрицы в кипящий слой лиофилизата микроорганизмов.

Кроме того, микрокапсулы имеют размер 20-1000 мкм и получены путем охлаждения эмульгированной суспензии микроорганизмов в материале матрицы.

Кроме того, микрокапсулы имеют размер 20-1000 мкм и получены путем охлаждения распыленной суспензии микроорганизмов в материале матрицы.

Кроме того, микрокапсулы имеют размер 250-5000 мкм и получены путем горячей экструзии суспензии микроорганизмов в материале матрицы.

Возможно, что микрокапсулы содержат по меньшей мере одну оболочку и/или покрытие, расплавляющиеся или разрушающиеся при нанесении микрокапсул на кожу или слизистые оболочки.

Наличие такой оболочки в некоторых случаях может позволить предотвратить расплавление, слипание или агрегацию микрокапсул при воздействии на них температур, превышающих температуру плавления матрицы, и, таким образом, позволит улучшить потребительские характеристики микрокапсул и их устойчивость при хранении наряду с сохранением их способности разрушаться при нанесении на кожу. Также необходимость наличия такой оболочки в некоторых случаях может быть обусловлена необходимостью дополнительной защиты содержимого микрокапсул от воздействия кислорода воздуха, воды или компонентов композиций, в состав которых могут входить микрокапсулы по настоящему изобретению. Особенно наличие оболочки может быть актуально, если в состав композиции для наружного применения совместно с микрокапсулами входят вещества, обладающие противомикробной активностью (например, эфирные масла, танины, терпеноиды и т.д.)

Микрокапсулы с оболочкой могут быть получены путем распыления расплавленного материала оболочки на микрокапсулы, например в установке кипящего слоя или барабанном коатере.

Желательно, чтобы температура плавления или размягчения материала оболочки лежала в диапазоне 28-72°C, предпочтительно 35,5-54°C.

Предпочтительно, что материал оболочки выбран из группы, включающей те же вещества, что и материал матрицы, при этом температура плавления материала оболочки может быть такой же, как и температура плавления материала матрицы.

Кроме того, материал оболочки может иметь температуру плавления, превышающую температуру плавления матрицы.

При использовании в качестве материала оболочки веществ, имеющих температуру плавления выше температуры плавления материала матрицы, может быть достигнуто увеличение прочности микрокапсул.

Данная оболочка может не расплавляться под действием температуры тела, но она может разру-

шаться в момент нанесения микрокапсул на поверхность кожи или слизистых оболочек тогда, когда внутреннее содержимое микрокапсулы (матрица) расплавится или размягчится под воздействием температуры тела и на микрокапсулу будет оказываться небольшое механическое воздействие - растирание на коже.

Микрокапсулы с оболочкой также могут быть получены путем распыления раствора или суспензии материала оболочки на микрокапсулы, например в установке кипящего слоя или барабанном коатере.

В этом случае материал оболочки выбран из группы, включающей те же вещества, что и материал матрицы, или из группы включающей эфиры целлюлозы: гидроксиметилпропилцеллюлоза (ГПМЦ) и ее производные, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), ацетат-фталат целлюлозы, метакриловая кислота и ее производные (Eudragit), поливинилпирролидон и его производные, полисахариды и их производные: альгинат натрия, гуммиарабик, желатин, желатиновую камедь, крахмал, модифицированный крахмал, гуаровую камедь, пектин, амидированный пектин, каррагенан, хитозан, мекситовую камедь, агаровую камедь, камедь подорожника, камедь тамаринда, ксантан, камедь рожкового дерева; белок: пшеничный белок, соевый белок, казеинат натрия, желатин, зеин, шеллак, гиалуроновую кислоту ее производные, любые синтетические и натуральные растворимые в воде полимеры, и их смеси.

Для обеспечения способности микрокапсул разрушаться при нанесении на кожу желательным, чтобы количество материала оболочки не превышало 50% от общей массы микрокапсул.

В случаях когда используется материал оболочки с температурой плавления выше температуры плавления матрицы или используются вещества, которые не плавятся, желательным, чтобы количество материала оболочки не превышало 20% от общей массы микрокапсул.

Покрытие так же, как и оболочка, обеспечивает повышенную прочность микрокапсул и дополнительно придает им антиадгезивные свойства.

Покрытие получают путем опудривания микрокапсул сухим микронизированным веществом (порошком).

Предпочтительно, что микронизированный материал покрытия выбран из группы веществ, включающей те же вещества, что и материал матрицы или материал оболочки, или вещества, выбранные из группы, включающей неорганические соли, оксиды металлов, тальк, соли и эфиры насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (например, магния стеарат, кальция стеарат, глицерина моно- и дистеарат).

Для достижения защитных, прочностных и антиадгезивных свойств микрокапсул могут быть использованы комбинации материалов оболочек и покрытия, которые могут быть нанесены на микрокапсулу в любой последовательности.

Некоторые материалы (вещества) матрицы или оболочки, а также некоторые виды или штаммы микроорганизмов могут быть чувствительны к воздействию кислорода воздуха. Поэтому процесс получения микрокапсул может проводиться в условиях, предотвращающих взаимодействие компонентов микрокапсул с кислородом воздуха.

Дополнительно в материал матрицы или материал оболочки может быть введено красящее вещество, пригодное для использования в фармацевтических, пищевых и косметических продуктах.

При том, что в состав микрокапсул могут входить вещества, обычно добавляемые к средствам для ухода за кожей, такие как поверхностно активные вещества, агенты, абсорбирующие воду, буферные агенты, поддерживающие уровень pH (слабые органические или неорганические кислоты, такие как молочная кислота, аскорбиновая кислота, лимонная кислота или борная кислота), ароматические вещества, антиоксиданты (такие как растительные экстракты, флавоноиды, токоферол, ретинол, β -каротин и т.д.).

Также в состав микрокапсул могут входить активные агенты из списка: анальгезирующие, противопаразитарные, противогрибковые, противовирусные, анестезирующие, противопсориазные, противозудные, кератолитические, антисеборейные, противогревые, антидерматитные, депигментирующие, антигистаминные, ранозаживляющие, иммуномодулирующие, стероидные и нестероидные противовоспалительные активные агенты, ловушки свободных радикалов, агенты против перхоти, агенты против раздражения, агенты для ухода за сухой кожей, агенты против пота, активные агенты для искусственного загара, глицерин, лапонит, кофеин, регуляторы липидного обмена, смягчающие, ароматические, освежающие, дезодорирующие, уменьшающие чувствительность, отбеливающие, скрабирующие или питательные активные агенты, а также смеси этих агентов.

Дополнительные активные агенты могут также быть выбраны из агентов, улучшающих барьерную функцию, агентов, препятствующих стягиванию кожи, антигликирующих агентов, агентов, стимулирующих синтез дермальных и/или эпидермальных макромолекул и/или предотвращающих их распад, агентов, стимулирующих пролиферацию фибробластов или кератиноцитов и/или дифференциацию кератиноцитов, агентов, способствующих созреванию роговой оболочки, ингибиторов NO-синтазы, антагонистов периферийного бензодиазепинового рецептора, агентов, увеличивающих активность сальных желез, агентов, стимулирующих энергетический метаболизм клеток, растягивающих агентов, агентов для реструктуризации жиров, агентов, способствующих похудению, агентов, способствующих капиллярному кровообращению в коже, успокаивающих средств, агентов, регулирующих образование кожного сала, или антисеборейных агентов.

В контексте настоящего изобретения термин "микроорганизм" предназначен для обозначения живых микроорганизмов или их жизнеспособных форм (например, споры), которые при применении могут оказывать положительное воздействие на состояние кожи, состояние слизистых оболочек или состояние здоровья человека или теплокровного животного, или проявляют антагонистические свойства по отношению к патогенным микроорганизмам, или улучшают состояние нормальной микрофлоры организма, или же представляющих собой бактериальный или грибковый штамм, который выделяют с кожи или слизистой оболочки здорового человека.

Предпочтительно, что используемые в настоящем изобретении микроорганизмы выбраны из ряда:

Saccharomyces cerevisiae (в том числе *Saccharomyces boulardii*), *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrückii* subsp. *Lactis*, *Lactobacillus gasserii*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* (GG), *Lactobacillus sake*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus kefir*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus camosus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius*, *Escherichia coli*, *Propionibacterium* (в том числе *Propionibacterium freudenreichii*) и других представителей, относящихся к типам *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*, (в том числе их генетически модифицированных штаммов), а также их сочетаний.

Новые свойства предлагаемых в настоящем изобретении микрокапсул, содержащих микроорганизмы, были выявлены экспериментальным путем.

Предлагаемые в настоящем изобретении микрокапсулы могут быть применены как эффективное средство доставки живых микроорганизмов на кожу и слизистые оболочки при их использовании в качестве наружного лекарственного, или косметического средства, или средства ухода (в том числе средства для ухода за полостью рта).

Отличительной особенностью микрокапсул является то, что они представляют собой твердые частицы, в которых содержатся изолированные микроорганизмы, при нанесении на кожу или слизистые оболочки твердые частицы разрушаются (размягчаются, расплавляются) и высвобождают содержащиеся в них микроорганизмы в месте их нанесения. Также микрокапсулы могут иметь оболочку, придающую им дополнительную прочность, термоустойчивость, дополнительную защиту от воздействия кислорода воздуха и водных сред, но не препятствующую разрушению микрокапсул, при нанесении их на кожу или слизистые оболочки.

Поставленная задача решается также созданием композиции, приемлемой для применения в медицине и косметологии, новым в которой является то, что в ее состав входят вышеописанные микрокапсулы.

Возможно, чтобы композиция представляла собой водный или безводный гель, (например, гель лубрикант, гель скраб, гель дезодорант или гель антиперспирант, гель для бритья или гель после бритья), пасту, (например, зубную пасту), пену, мазь, линимент, распыляемый раствор, суспензию, эмульсию, крем-маску, очищающий, защитный, лечебный или ухаживающий крем для лица, для рук, для ног или для тела (например, дневной крем, ночной крем, крем для снятия макияжа, крем-основу, солнцезащитный крем), молочко или лосьон (например, для бритья или после бритья, для ухода за кожей или для снятия макияжа).

Возможно, чтобы композиция представляла собой сухой порошок (например, зубной порошок, порошок для вдыхания).

Указанные композиции могут представлять собой также капсулы для нанесения на кожу или слизистые оболочки, или же карандаш, или помаду.

Композиции могут иметь различную консистенцию, pH, цвет, запах и другие характеристики и могут применяться в качестве наружного лекарственного, косметического или лечебно-косметического средства, средства для ухода (в том числе средства ухода за полостью рта, средства для ухода за кожей, средства для интимной гигиены, средства для орошения носоглотки), а также как туалетный продукт и/или косметический продукт.

Целесообразно, чтобы микрокапсулы входили в состав указанной композиции в дозировке от 0,01 до 80 мас.% от общего веса композиции.

В состав порошков микрокапсулы могут входить и в большем количестве - до 99,99 мас.%.

Предлагаемые микрокапсулы и композиции, содержащие эти микрокапсулы, можно наносить на кожу (на любую область кожи тела) или на слизистые оболочки (ротовой, носовой полости, глаз, половых органов) непосредственно из упаковки или первоначально наносить на пальцы или ладони рук, а затем наносить на целевой участок путем растирания, что приведет к разрушению микрокапсул и высвобождению микроорганизмов, также они могут наноситься с помощью какого-либо приспособления - лопатки, ватного тампона, палочки, щетки, кисточки, актуатора, распыляющего устройства и т.п.

Также предлагаемые микрокапсулы и порошковые композиции их содержащие могут наноситься на слизистые оболочки носоглотки и гортани путем их вдыхания или с помощью инhalера, для этого микрокапсулы или порошкообразная композиция могут быть дозированы в отдельные контейнеры (напри-

мер, в желатиновые капсулы), пригодные для использования в инхалере.

Предлагаемое средство (микрокапсулы и композиции их содержащие) может оказаться, в частности, эффективным для снижения количества патогенных микроорганизмов, улучшения баланса микрофлоры, гомеостаза, барьерной функции, улучшения защитных свойств и локального иммунитета кожи и слизистых оболочек (в частности для профилактики кариеса, стоматита, тонзиллита, фарингита, уретритов и т.д.), в качестве средства для лечения или профилактики инфекционных заболеваний, косметического или лечебно-косметического средства для предотвращения и/или лечения признаков старения эпидермиса, например морщин, мимических морщинок, потери прочности, эластичности, плотности и/или тонуса эпидермиса, изменения цвета кожи, возрастных изменений кожи, воспалительных проявлений (в частности, угрей или акне), раздражений и трещин на коже и слизистых оболочках, а также в качестве антиперсперанта.

Краткое описание чертежей

- На фиг. 1 приведено изображение микрокапсул, полученных по примеру 1.
 - На фиг. 2 приведено изображение микрокапсул, полученных по примеру 2.
 - На фиг. 3 приведено изображение микрокапсул, полученных по примеру 3.
 - На фиг. 4 приведено изображение микрокапсул, полученных по примеру 4.
 - На фиг. 5 приведено изображение микрокапсул, полученных по примеру 5.
 - На фиг. 6 приведено изображение микрокапсул, полученных по примеру 6.
 - На фиг. 7 приведено изображение микрокапсул с оболочкой, полученных по примеру 7.
 - На фиг. 8 приведено изображение микрокапсул с оболочкой, полученных по примеру 8.
 - На фиг. 9 приведено изображение микрокапсул с оболочкой, полученных по примеру 9.
 - На фиг. 10 приведено изображение микрокапсул с оболочкой, полученных по примеру 10.
 - На фиг. 11 приведено изображение микрокапсул с покрытием, полученных по примеру 11.
- Сущность изобретения поясняется нижеприведенными примерами.

Пример 1. Микрокапсулы без оболочки, полученные методом механического измельчения.

50 г масла какао рафинированного (Cargill, США) с температурой плавления 34°C расплавляли на водяной бане при температуре 40°C, добавляли к нему 50 г смеси измельченного лиофилизата *Saccharomyces cerevisiae* (95 мас.%) и сорбитана стеарата (5 мас.%) (Angel Yeast Co. Ltd, Китай) и перемешивали до образования гомогенной суспензии.

Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, измельчали на ножевой мельнице до размера частиц 100-7000 мкм и просеивали через каскад сит, отбирая фракции с размерами частиц 100-250 мкм, 500-1000 мкм, 1000-2000 мкм, 2000-3000 мкм, 3000-4000 мкм, 4000-5000 мкм, 5000-6000 мкм, 6000-7000 мкм.

Полученные фракции обрабатывали на сферонизаторе (мармеризере) для придания микрокапсулам сферической формы.

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 47,5 мас.% с содержанием влаги 8,7±0,2%.

На фиг. 1 приведено изображение фракции 500-1000 мкм. На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой агломерированные частицы лиофилизата микроорганизмов.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативных исполнениях гомогенную суспензию перед измельчением охлаждали до температуры ниже комнатной.

Пример 2. Микрокапсулы без оболочки, полученные методом охлаждения капель.

5 г белого пчелиного воска (Koster Keunen), 2 г микронизированного кремния диоксида торговой марки AEROSIL®200 Pharma (Evonik), 13 г силикона торговой марки Dow Corning® 556 Cosmetic Grade Fluid и 60 г силикона торговой марки Dow Corning® 2503 Cosmetic Wax расплавляли на водяной бане при температуре 40°C (температура размягчения смеси 24,7°C), добавляли 20 г измельченного лиофилизата *Bacillus amyloliquefaciens* (ООО НПФ "Исследовательский центр", Россия) и перемешивали до образования гомогенной суспензии. Полученную смесь по микрокаплям (с помощью микропипетки) добавляли в жидкий хладагент (жидкий азот), сформировавшиеся микрокапсулы отделяли от хладагента, сушили и просеивали через сито, отбирая фракции с размером частиц 100-250 мкм, 500-1000 мкм, 1000-2000 мкм, 2000-3000 мкм.

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 20 мас.%, с содержанием влаги в микрокапсуле 2,4±0,1%.

На фиг. 2 приведено изображение фракции 500-1000 мкм. На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микрочастицы сферической формы, содержащие включения лиофилизата микроорганизмов.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативных исполнениях в качестве жидкого хладагента могут быть использованы охлажденная вода, растворы солей, органический растворитель или его смесь с водой, CO₂.

В альтернативных исполнениях для генерации капель использовали пипетку, шприц, аспиратор, ге-

нератор электроспрея, автоматическое устройство для генерации капель, инкапсулятор или 3D-принтер.

Пример 3. Микрокапсулы без оболочки, полученные методом агломерации в кипящем слое.

80 г лиофилизата *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* (ООО "Биальгам", Россия) помещали в рабочую камеру установки кипящего слоя Mini-Glatt (Glatt) и формировали из полученного порошка кипящий слой. 20 г смеси триглицеридов торговой марки Suprocire (Gattefosse) с температурой плавления 33,7°C, расплавляли на водяной бане при температуре 40°C, добавляли к ней 1 мг красителя β-каротина и распыляли кипящий слой для склеивания частиц лиофилизата пробиотических бактерий и образования микрокапсул в виде агломератов. После этого полученные микрокапсулы просеивали через сито, отбирая фракции с размером частиц 100-250 мкм, 500-1000 мкм, 1000-2000 мкм.

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 80 мас.% с содержанием влаги в микрокапсуле 5,7±0,3%.

На фиг. 3 приведено изображение фракции 500-1000 мкм. На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой агломерированные частицы лиофилизата микроорганизмов.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

Пример 4. Микрокапсулы, полученные методом охлаждения эмульсии.

90 г смеси гидрогенизированного пальмового масла (Oleochemicals) с температурой плавления 32,9°C расплавляли на водяной бане при температуре 45°C, добавляли 9,9 г соевого лецитина и 0,1 г измельченного лиофилизата *Streptococcus thermophilus* (ФГУП "Экспериментальная биофабрика", Россия) и перемешивали до образования гомогенной взвеси. Полученную смесь (гомогенную суспензию) вносили в стакан с подогретой до 40°C водой (1000 мл) и интенсивно перемешивали водную и масляную фазы до образования однородной эмульсии, в процессе перемешивания понижая температуру полученной эмульсии до 4°C. После этого перемешивание останавливали, полученные твердые частицы отделяли от водной фазы и сушили. Полученный порошок просеивали через сито, отбирая фракции с размером частиц 20-125 мкм, 125-250 мкм, 250-500 мкм, 500-1000 мкм.

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 0,1 мас.%, с содержанием влаги 3,1±0,1%.

На фиг. 4 приведено изображение микрокапсул до фракционирования (размер 20-1000 мкм). На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микросферы, содержащие включения лиофилизата микроорганизмов.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативном исполнении получение и последующее охлаждение эмульсии (масло в воде) проводили в контролируемых условиях с использованием микрофлюидных планшетов.

Пример 5. Микрокапсулы, полученные методом охлаждения спрея.

90 г смеси моно-, ди- и триглицеридов торговой марки Witepsol W35 (Oleochemicals) с температурой плавления 34,4°C расплавляли на водяной бане при температуре 40°C, добавляли к нему 10 г измельченного лиофилизата *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* (ООО "Биальгам", Россия) и перемешивали до образования гомогенной суспензии. Полученную смесь распыляли в потоке холодного воздуха, после этого полученный порошок делили на классификаторе микрочастиц, отбирая фракции с размером частиц 20-125 мкм, 125-250 мкм, 250-500 мкм, 500-1000 мкм.

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 10 мас.%, с содержанием влаги 1,7±0,1%.

На фиг. 5 приведено изображение фракции 500-1000 мкм. На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микросферы правильной формы, содержащие включения лиофилизата микроорганизмов.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативных исполнениях распыление проводили в потоке холодного азота, углекислого газа или инертного газа.

В альтернативных исполнениях распыление проводили в жидкий хладагент, в качестве которого могут быть использованы охлажденная вода, растворы солей, органический растворитель или его смесь с водой, жидкий азот или диоксид углерода.

В альтернативных исполнениях для распыления суспензии могут быть использованы форсунки с безвоздушным распылением, двух-, трех-, четырех- или пятифазные форсунки, ультразвуковые форсунки или вращающийся диск.

Пример 6. Микрокапсулы, полученные методом горячей экструзии.

80 г смеси парафина косметического торговой марки Depilflax с сорбитана стеаратом (Fine Organics) в соотношении 19:1 (температура размягчения смеси 42°C) расплавляли на водяной бане при температуре 65°C, добавляли к нему 20 г измельченного лиофилизата *Escherichia coli* (ФГУП НПО "Микроген", Россия) и перемешивали до образования гомогенной суспензии. Полученную смесь охлаждали до 42-45°C и продавливали через сито с отверстиями диаметром 500 мкм. Полученный полупродукт охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали на сферонизаторе (мармеризере) для придания частицам сферической формы.

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 20 мас.%, с содержанием влаги 0,9%.

На фиг. 6 приведено изображение микрокапсул. На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микрочастицы овально-сферической формы, содержащие включения лиофилизата микроорганизмов.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативных исполнениях процесс проводили на автоматическом или полуавтоматическом устройстве - экструдере.

В альтернативных исполнениях полупродукт охлаждали ниже комнатной температуры.

Пример 7. Микрокапсулы с липидной оболочкой.

82 г микрокапсул, полученных так, как описано в примере 1, помещали в рабочую камеру установки Mini-Glatt (Glatt) и формировали кипящий слой.

18 г твердого жира торговой марки Witepsol E85 (Oleochemicals) с температурой плавления 43,1°C расплавляли на водяной бане при температуре 60°C, добавляли к ней 1 мг красителя β-каротина и распыляли в кипящий слой микрокапсул для нанесения покрытия.

На фиг. 7 приведено изображение микрокапсул (размер 500-1000 мкм). На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микросферы, содержащие ядро и оболочку.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

Получали микрокапсулы с оболочкой, составляющей около 18% от общей массы капсулы.

В альтернативных исполнениях покрытие может наноситься в барабанном коатере.

8 альтернативных исполнениях могут быть взяты микрокапсулы, полученные по примерам 2-6.

Пример 8. Микрокапсулы с восковой оболочкой.

91 г микрокапсул, полученных так, как описано в примере 4, помещали в рабочую камеру установки Mini-Glatt (Glatt) и формировали кипящий слой.

9 г синтетического воска торговой марки Ceralene 692C (Euroceras) с температурой плавления 59°C расплавляли на водяной бане при температуре 80°C, добавляли к нему 1 мг красителя β-каротина и распыляли в кипящий слой микрокапсул для нанесения покрытия.

На фиг. 8 приведено изображение микрокапсул (размер 500-1000 мкм). На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микросферы, покрытые плотной оболочкой.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

Получали микрокапсулы с оболочкой, составляющей около 9% от общей массы капсулы.

В альтернативных исполнениях могут быть взяты микрокапсулы, полученные по примерам 1-3 и 5-7.

Пример 9. Микрокапсулы с оболочкой из этилцеллюлозы.

98 г микрокапсул, полученных так, как описано в примере 5 (фракция 500-1000 мкм), помещали в рабочую камеру установки Mini-Glatt (Glatt) и формировали кипящий слой.

2 г этилового эфира целлюлозы торговой марки Ethocel (DOW) растворяли в 20 мл 96% этанола при перемешивании при температуре 60°C, добавляли к нему 1 мг красителя эозина и распыляли полученный раствор в кипящий слой микрокапсул для нанесения покрытия.

Получали микрокапсулы с оболочкой, составляющей около 2% от общей массы капсулы.

На фиг. 9 приведено изображение микрокапсул (размер 500-1000 мкм). На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микросферы, покрытые плотной оболочкой.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативных исполнениях в качестве растворителя материала оболочки может использоваться сверхкритическая жидкость (диоксид углерода).

В альтернативных исполнениях могут быть взяты микрокапсулы, полученные по примерам 1-4 и 6-8.

Пример 10. Микрокапсулы с оболочкой из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

95 г микрокапсул, полученных так, как описано в примере 6, помещали в рабочую камеру установки Mini-Glatt (Glatt) и формировали кипящий слой.

5 г ГПМЦ торговой марки Vivapharm E6 (JRS Pharm) растворяли в 50 мл воды, добавляли к нему 1 мг красителя индигокармина и распыляли полученный раствор в кипящий слой микрокапсул для нанесения покрытия.

Получали микрокапсулы с оболочкой, составляющей около 5% от общей массы капсулы.

На фиг. 10 приведено изображение микрокапсулы (размер 900 мкм). На изображении видно, что микрокапсулы представляют собой микросферы, покрытые оболочкой.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативных исполнениях могут быть взяты микрокапсулы, полученные по примерам 1 и 3-9.

Пример 11. Микрокапсулы с оболочкой, нанесенной методом опудривания.

95 г микрокапсул, полученных так, как описано в примере 3 (фракция 500-1000 мкм), и затем 5 г опудривающего агента (смесь парафина косметического торговой марки Depilflax микронизированного (размер частиц 20-40 мкм) и магния стеарата микронизированного (размер частиц 20-30 мкм)) помещали в рабочую камеру установки Mini-Glatt (Glatt) и формировали кипящий слой, выдерживали в течение 10 мин при температуре 27°C.

На фиг. 11 приведено изображение микрокапсул (размер 500-1000 мкм). Из рисунка видно, что микрокапсулы представляют собой агломераты сферической формы.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

В альтернативных исполнениях температура воздуха, формирующего кипящий слой может быть увеличена до значений, равных температуре плавления материалов матрицы или оболочки, увеличение температуры может как кратковременным, так и постоянным.

В альтернативных исполнениях могут быть взяты микрокапсулы, полученные по примерам 1, 2 и 4-10.

Пример 12. Полимерные микрокапсулы с *Lactobacillus*.

10 г лиофилизата *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* (ООО "Биальгам", Россия) диспергировали в 20 г стерильного водного раствора хлорида натрия (0,85 мас.%) и добавляли к этому раствору 20 г стерильного водного раствора альгината натрия (5 мас.%). Полученный раствор с помощью инкапсулятора Buchi В-390 (размер сопла - 500 мкм) распыляли в 500 мл стерильного водного раствора кальция глюконата (3 мас.%). Полученные микрокапсулы отделяли от раствора, промывали 500 мл стерильного водного раствора хлорида натрия (0,85 мас.%), замораживали при температуре -82°C и лиофильно высушивали в установке TFD-5503 (Ilshin).

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 60 мас.%, с содержанием влаги 5,9%.

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

Пример 13. Полимерные микрокапсулы с *Bifidobacterium*.

Получение микрокапсул осуществляли, как описано в примере 12, за исключением того, что использовали лиофилизат *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* (ООО "Биальгам", Россия)

Получали микрокапсулы без оболочки, содержащие лиофилизат живых инкапсулированных микроорганизмов в количестве 60 мас.%, с содержанием влаги 4,4%.

Изображения микрокапсул получали с помощью оптического микроскопа Микмед-5 (АО "ЛОМО"). Содержание влаги определяли на приборе МА-100 (Sartorius AG).

Оценку потребительских характеристик микрокапсул осуществляли следующим образом: 40 г полученных в примерах 1-13 микрокапсул помещали в пластиковые банки для косметических средств с навинчивающейся крышкой и помещали на хранение в климатическую камеру KFB 115 (Binder) при температуре 20±1,0°C и отсутствии освещения. Через 90 дней банки открывали, фиксировали внешний вид микрокапсул и наличие или отсутствие неприятного запаха. По 200 мг микрокапсул с помощью шпателя наносили тонким слоем на внутреннюю поверхность запястья левой руки здоровых добровольцев (6 человек) с нормальной температурой тела (36,6-36,7°C) и выдерживали в течение 60 с (без растирания на коже), наблюдая за изменением формы и агрегатного состояния микрокапсул и фиксируя время полной деформации с момента нанесения на кожу. Затем проводили опыт с растиранием: по 200 мг микрокапсул наносили на внутреннюю поверхность запястья левой руки здоровых добровольцев (6 человек) с нормальной температурой тела (36,6-36,7°C) и проводили их растирание на коже ладонью правой руки. При этом фиксировали время расплавления микрокапсул и наличие или отсутствие абразивного эффекта (царапающие ощущения при растирании на коже, вызванные присутствием твердых микрочастиц).

Потребительские характеристики полученных микрокапсул приведены в табл. 1.

Таблица 1. Потребительские характеристики микрокапсул, полученных согласно примерам 1-13

№	Образец	Период хранения	Внешний вид	Неприятный запах	Абразивный эффект	Разрушение при нанесении на кожу	
						без растирания, сек	при растирании, сек
1	Микрокапсулы, полученные по Примеру 1 (фракция 500-1000 мкм)	90 дней	Агломераты коричневого цвета	нет	нет	23±6	4±1
2	по Примеру 2 (фракция 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы кремового цвета	нет	нет	13±4	≥1
3	по Примеру 3 (фракция 500-1000 мкм)	90 дней	Агломераты розово-коричневого цвета	нет	нет	38±10	4±1
4	по Примеру 4 (фракция 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы кремового цвета	нет	нет	22±2	2±1
5	по Примеру 5 (фракция 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы желтого цвета	нет	нет	19±5	3±2
6	по Примеру 6 (диаметр 500 мкм)	90 дней	Микросферы кремового цвета	нет	нет	нет	5±2
7	по Примеру 7 (диаметр 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы желтого цвета	нет	нет	нет	7±3
8	по Примеру 8 (диаметр 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы желтого цвета	нет	нет	нет	12±4
9	по Примеру 9 (диаметр 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы желтого цвета	нет	нет	нет	9±3
10	по Примеру 10 (диаметр 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы синего цвета	нет	нет	нет	10±4
11	по Примеру 11 (диаметр 500-1000 мкм)	90 дней	Микросферы бежевого цвета	нет	нет	37±12	4±2
12	по Примеру 12 (диаметр 500 мкм)	90 дней	Микросферы серо-бежевого цвета	нет	да	нет	нет
13	по Примеру 13 (диаметр 500 мкм)	90 дней	Микросферы серо-бежевого цвета	нет	да	нет	нет

Из табл. 1 видно, что полимерные микрокапсулы, получаемые по примерам 12 и 13, при нанесении на кожу, не размягчаются и оказывают абразивный эффект, что делает неприемлемым их использование в качестве наружной лекарственной формы и косметического средства. Получаемые по примерам 1-11 микрокапсулы обладают удовлетворительными потребительскими характеристиками (отсутствие неприятного запаха и абразивного эффекта) и способны разрушаться при нанесении на кожу, что свидетельствует об их эффективности в качестве средства доставки микроорганизмов при наружном и косметическом применении. Кроме того, из табл. 1 видно, что в зависимости от природы материала матрицы и оболочки предлагаемые микрокапсулы (примеры 1-11) при нанесении на кожу имеют разное время разрушения, что позволяет использовать их вариательно, для решения различных биофармацевтических задач, связанных с доставкой живых микроорганизмов на кожу и слизистые оболочки.

Пример 14. Сравнение потребительских свойств и стабильности предлагаемых в настоящем изобретении микрокапсул, полимерных микрокапсул и не капсулированного лиофилизата микроорганизмов в составе геля.

Потребительские свойства оценивали при помещении предлагаемых в настоящем изобретении микрокапсул, полученных так, как описано в примере 5 (размер фракции 500-1000 мкм), полимерных микрокапсул, полученных так, как описано в примере 12, и некапсулированного лиофилизата микроорганизмов *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* (пр-во ООО "Биальгам", Россия) в состав водосодержащего геля на основе полиэтиленоксида в количестве 4 мас. % (данный гель может быть использован в качестве основы для наружных лекарственных средств). После чего оценивались органолептические свойства и фактическое количество жизнеспособных клеток пробиотических микроорганизмов в образцах геля в процессе их хранения при 18°C.

Количество микроорганизмов в образцах определяли по ГОСТ Р 56139. Результаты сравнения приведены в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение потребительских свойств и стабильности предлагаемых в настоящем изобретении микрокапсул, полимерных микрокапсул и некапсулированного лиофилизата микроорганизмов *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* в составе геля

№	Образец	Период хранения	Внешний вид	Неприятный запах	Абразивный эффект при нанесении на кожу	Количество жизнеспособных микроорганизмов, ед./г
1	Микрокапсулы согласно настоящего изобретения, полученные по примеру 5, в составе геля	0 дней	Прозрачный бесцветный гель, содержащий взвешенные сферические микровключения	нет	нет	$8,8 \times 10^6$
		5 дней	То же	нет	нет	$8,4 \times 10^6$
		10 дней	То же	нет	нет	$8,3 \times 10^6$
		30 дней	То же	нет	нет	$7,5 \times 10^6$
		60 дней	То же	нет	нет	$7,4 \times 10^6$
		90 дней	То же	нет	нет	$7,1 \times 10^6$
		182 дня	То же	нет	нет	$6,8 \times 10^6$
364 дня	То же	нет	нет	$6,1 \times 10^6$		
2	Полимерные микрокапсулы, полученные по примеру 12, в составе геля	0 дней	Прозрачный розоватый гель, содержащий взвешенные сферические микровключения	нет	да	$2,4 \times 10^6$
		5 дней	Наблюдается помутнение геля, цвет светло-коричневый	слабый	-	$8,5 \times 10^5$
		10 дней	Наблюдается разрушение	Да	-	$3,3 \times 10^4$
			микрочастиц, гель мутный, непрозрачный, цвет коричневый			
		30 дней	То же	Да	-	-
3	Не капсулированный лиофилизат микроорганизмов в составе геля	0 дней	Непрозрачный (мутный) гель, коричневого цвета, с признаками расслоения	нет	нет	$1,4 \times 10^7$
		5 дней	То же	Да	нет	$8,4 \times 10^4$
		10 дней	То же	Да	-	$1,3 \times 10^5$
		30 дней	То же	Да	-	-

Пример 15. Сравнение потребительских свойств и стабильности предлагаемых в настоящем изобретении микрокапсул, полимерных микрокапсул и некапсулированного лиофилизата микроорганизмов в составе крема.

Потребительские свойства оценивали при помещении предлагаемых в настоящем изобретении микрокапсул, полученных так, как описано в примере 11, полимерных микрокапсул, полученных так, как описано в примере 13, и не капсулированного лиофилизата микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* (пр-во ООО "Биальгам", Россия) в состав косметического крема (состав крема: вода очищенная, моностеарат глицерина, цетиловый спирт, стеариловый спирт, стеарат диэтиленгликоля, стеарат ПЭГ-400, дипропиленгликоль, полисорбат 20, ПЭГ-40, гидрогенизированное касторовое масло, гидроксипропилгуар, силикат магния) в количестве 4 мас.%. После чего оценивались органолептические свойства и фактическое количество жизнеспособных клеток пробиотических микроорганизмов в образцах крема в динамике, в процессе их хранения при 18°C.

Количество микроорганизмов в образцах определяли по ГОСТ Р 56139. Результаты сравнения приведены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнение потребительских свойств и стабильности предлагаемых в настоящем изобретении микрокапсул, полимерных микрокапсул и некапсулированного лиофилизата микроорганизмов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* в составе крема

№	Образец	Период хранения	Внешний вид	Неприятный запах	Абразивный эффект при	Количество жизнеспособных микроорганизмов, ед./г
					нанесении на кожу	
1	Микрокапсулы согласно настоящего изобретения, полученные по примеру 11, в составе крема	0 дней	Крем белого цвета, содержащий взвешенные сферические микровключения	нет	нет	$9,5 \times 10^9$
		5 дней	То же	нет	нет	$8,6 \times 10^9$
		10 дней	То же	нет	нет	$8,2 \times 10^9$
		30 дней	То же	нет	нет	$7,5 \times 10^9$
		60 дней	То же	нет	нет	$7,4 \times 10^9$
		90 дней	То же	нет	нет	$7,2 \times 10^9$
		182 дня	То же	нет	нет	$6,8 \times 10^9$
		364 дня	То же	нет	нет	$6,3 \times 10^9$
2	Полимерные микрокапсулы, полученные по примеру 13, в составе крема	0 дней	Крем светло-бежевого цвета, содержащий взвешенные сферические микровключения	нет	да	$4,3 \times 10^8$
		5 дней	Крем светло-коричневого цвета	Да	-	$4,4 \times 10^7$
		10 дней	То же	Да	-	$8,1 \times 10^4$
		30 дней	То же	Да	-	-
3	Не капсулированный лиофилизат микроорганизмов в составе крема	0 дней	Крем светло-коричневого цвета, без включений	нет	нет	$7,0 \times 10^9$
		5 дней	Наблюдается потемнение	Слабый	-	$3,5 \times 10^5$
		10 дней	То же	Да	-	$8,3 \times 10^3$
		30 дней	То же	Да	-	-

Из табл. 2 и 3 видно, что при использовании в составе водосодержащего геля и косметического крема некапсулированные микроорганизмы быстро теряют жизнеспособность (низкая стабильность) и вызывают изменение потребительских характеристик лекарственной формы для наружного применения (геля) и косметической композиции (крема) - изменение цвета и появление неприятного запаха. Использование полимерных микрокапсул не позволяет увеличить стабильность микроорганизмов и предотвратить изменение потребительских свойств продукта. Использование предлагаемых в настоящем изобрете-

нии микрокапсул позволяет получить стабильное наружное средство с удовлетворительными органолептическими свойствами, что позволяет использовать микроорганизмы в качестве активного компонента в составе наружных лекарственных и косметических средств.

Промышленная применимость

Микрокапсулы, содержащие живые микроорганизмы, и их применение, раскрытые в настоящем изобретении, предназначены для использования в медицине и косметологии в качестве наружного лекарственного и косметического средства для нормализации микрофлоры и функционального состояния кожи и слизистых оболочек при старении, повреждениях факторами внешней среды (УФ-лучи, ветер, низкие температуры, травмы) и патологических процессах (микробные инфекции, воспалительные и аллергические заболевания, нарушения обмена веществ). В момент использования, при нанесении на кожу микрокапсулы расплавляются под действием температуры тела, освобождая живые микроорганизмы, где последние оказывают пробиотический эффект. Кроме того, материал матрицы при нанесении на кожу оказывает самостоятельный защитный, увлажняющий и питающий эффект. Использование предлагаемых микрокапсул позволяет изолировать микроорганизмы от воды и других активных веществ, входящих в состав лекарственной или косметической композиции, предотвратить процессы роста микроорганизмов внутри упаковки при хранении косметического средства, тем самым устранить такие потребительские недостатки как низкая стабильность, малый срок хранения, неприятный запах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Микрокапсула, которая предназначена для нормализации микрофлоры и функционального состояния кожи и слизистых оболочек, характеризующаяся тем, что представляет собой твердую частицу, содержащую матрицу, в которую инкапсулированы живые пробиотические микроорганизмы, высвобождающиеся из упомянутой матрицы при контакте с поверхностью кожи и слизистыми оболочками, при этом материал матрицы обладает свойством плавления или размягчения при температуре, выбранной из диапазона 20-43°C, при том, что количество инкапсулированных микроорганизмов находится в диапазоне от 0,001 до 80 мас.% от массы матрицы.

2. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что содержание воды в ней не превышает 10 мас.%, предпочтительно не превышает 5 мас.% или наиболее предпочтительно не превышает 1 мас.%.

3. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что материал матрицы выбран из группы, включающей твердые липиды: твердые животные и твердые растительные масла и жиры, полностью гидрированные или частично гидрированные растительные и животные масла и жиры, насыщенные жирные кислоты, частично гидрированные или полностью гидрированные жирные кислоты, эфиры жирных кислот, насыщенные и частично гидрированные или полностью гидрированные моноглицериды, диглицериды и триглицериды, фосфолипиды, лецитины, частично гидрированные или полностью гидрированные фосфолипиды и лецитины, лизолецитины и лизофосфатидилхолин; твердые воски: животные воски, растительные воски, минеральные воски, синтетические воски, эфиры восков, насыщенные и ненасыщенные жирные спирты, эфиры жирных спиртов; твердые насыщенные и ненасыщенные углеводороды (парафины); твердые силиконы и эфиры силиконов; эфиры полиолов: эфиры глицерина, сорбитана, сорбитана стеарат, глицерил рицинолеат; полиглицеролы и их эфиры, гидрофобные гелеобразователи: диоксид кремния, полиэтилены, а также их смеси.

4. Микрокапсула по п.1, или 2, или 3, отличающаяся тем, что температура плавления или размягчения матрицы выбрана из диапазона 26,5-35,0°C.

5. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что имеет размер 100-7000 мкм и получена путем механического измельчения охлажденной суспензии пробиотических микроорганизмов в материале матрицы.

6. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что имеет размер 50-3000 мкм и получена путем охлаждения капель суспензии пробиотических микроорганизмов в материале матрицы.

7. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что имеет размер 100-2000 мкм и получена путем распыления расплавленного материала матрицы в кипящий слой лиофилизата микроорганизмов.

8. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что имеет размер 20-1000 мкм и получена путем охлаждения эмульгированной суспензии микроорганизмов в материале матрицы.

9. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что имеет размер 20-1000 мкм и получена путем охлаждения распыленной суспензии лиофилизата микроорганизмов в материале матрицы.

10. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что имеет размер 250-5000 мкм и получена путем горячей экструзии суспензии микроорганизмов в материале матрицы.

11. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит по меньшей мере одну оболочку и/или покрытие, расплавляющиеся или разрушающиеся при нанесении микрокапсул на кожу или слизистые оболочки.

12. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что оболочка получена распылением расплавленного материала оболочки на микрокапсулы.

13. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что температура плавления материала оболочки выбрана из диапазона 28-72°C, предпочтительно 35,5-54°C.

14. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что материал оболочки имеет такую же температуру плавления, как и материал матрицы.

15. Микрокапсула по п.14, отличающаяся тем, что количество материала оболочки не превышает 50% от общей массы микрокапсул.

16. Микрокапсула по п.13, отличающаяся тем, что материал оболочки имеет температуру плавления, превышающую температуру плавления матрицы.

17. Микрокапсула по п.16, отличающаяся тем, что количество материала оболочки не превышает 20% от общей массы микрокапсул.

18. Микрокапсула по п.11, отличающаяся тем, что оболочка получена путем распыления раствора или суспензии материала оболочки на микрокапсулы.

19. Микрокапсула по п.18 отличающаяся тем, что материал оболочки выбран из группы, включающей те же вещества, что и материал матрицы.

20. Микрокапсула по п.18 отличающаяся тем, что материал оболочки выбран из группы, включающей эфиры целлюлозы: гидроксиметилпропилцеллюлоза (ГПМЦ) и ее производные, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), ацетат-фталат целлюлозы, метакриловая кислота и ее производные (Eudragit), поливинилпирролидон и его производные, полисахариды и их производные: альгинат натрия, гуммиарабик, желатин, крахмал, модифицированный крахмал, гуаровую камедь, пектин, амидированный пектин, каррагенан, хитозан, мескитовую камедь, агаровую камедь, камедь подорожника, камедь тамаринда, ксантан, камедь рожкового дерева; белок: пшеничный белок, соевый белок, казеинат натрия, желатин, зеин, шеллак, гиалуроновую кислоту, ее производные, любые синтетические и натуральные растворимые в воде полимеры, их смеси.

21. Микрокапсула по п.20, отличающаяся тем, что количество материала оболочки не превышает 20% от общей массы микрокапсул.

22. Микрокапсула по п.11, отличающаяся тем, что покрытие получено путем опудривания микрокапсул микронизированным материалом покрытия.

23. Микрокапсула по п.22, отличающаяся тем, что микронизированный материал покрытия выбран из группы веществ, включающей те же вещества, что и материал матрицы или материал оболочки; или группы веществ, включающей неорганические соли, оксиды металлов, тальк, соли и эфиры насыщенных и ненасыщенных жирных кислот.

24. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит по меньшей мере одно красящее вещество и/или по меньшей мере одно вещество, пригодное для использования в фармацевтических, пищевых и косметических продуктах.

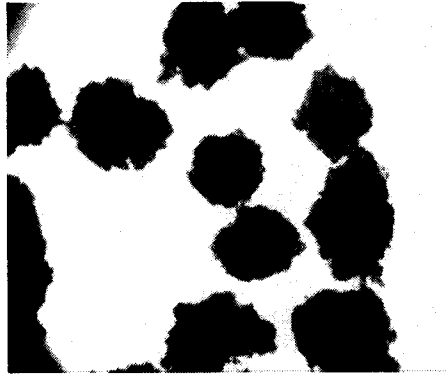
25. Микрокапсула по п.1, отличающаяся тем, что пробиотические микроорганизмы выбраны из ряда *Saccharomyces cerevisiae* (в том числе *Saccharomyces boulardii*), *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis*, *Lactobacillus gasserii*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus (GG)*, *Lactobacillus sake*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus kefir*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius*, *Escherichia coli*, *Propionibacterium* (в том числе *Propionibacterium freudenreichii*) или относящихся к типам Actinobacteria, Bacterioidetes, Cyanobacteria, Firmicutes и Proteobacteria (в том числе их генетически модифицированных штаммов), а также их сочетаний.

26. Применение микрокапсул по пп.1-25 в качестве средства для ухода за кожей или слизистыми оболочками.

27. Композиция, содержащая микрокапсулы по пп.1-25, для ухода за кожей или слизистыми оболочками.

28. Композиция по п.27, отличающаяся тем, что микрокапсулы входят в ее состав в дозировке от 0,01 до 80 вес.% от общего веса композиции.

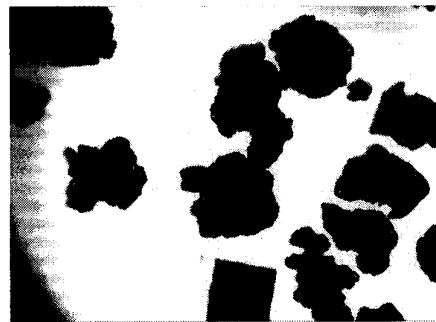
29. Композиция по п.27 или 28, отличающаяся тем, что она представляет собой крем, лосьон, гель, пасту, раствор, суспензию, мазь, эмульсию или порошок.



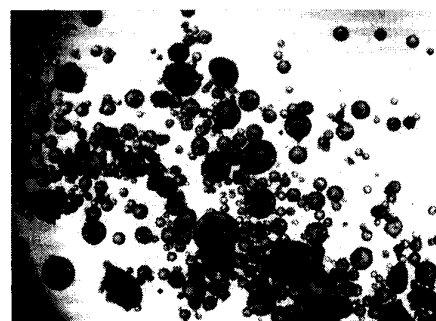
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



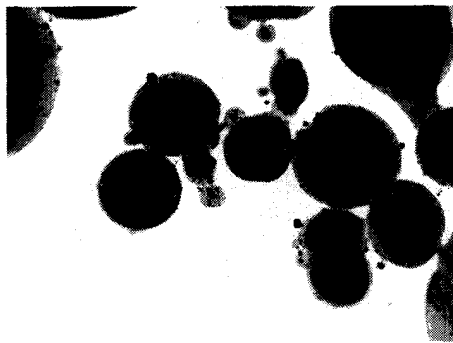
Фиг. 4



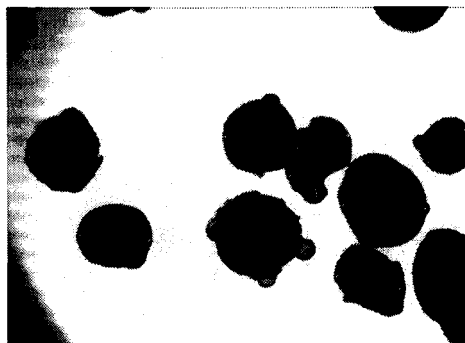
Фиг. 5



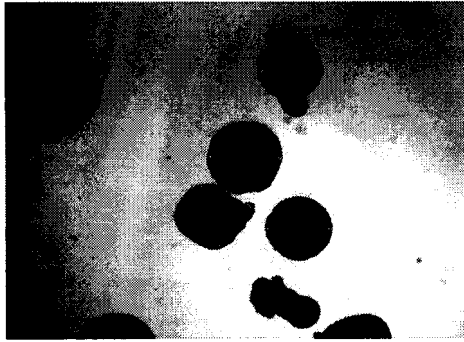
Фиг. 6



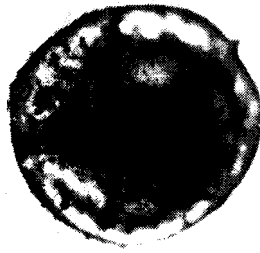
Фиг. 7



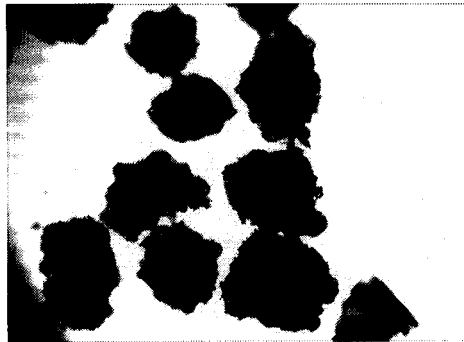
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

