

P0301250

15050

D₂

~~76.439/DE~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Emulziók és koncentrátumainak előállítása

KIVONAT

A találmány emulziók és koncentrátumainak előállítására, például folyékony és szárított formájú gyógyszert tartalmazó kiserelésekre, például szirupokra és tablettákra vonatkozik, valamint ezek gyártási eljárásait öleli fel, szabadon megválaszthatóan vagy porlasztási, vagy fagyasztva szárítási eljárásokkal.

2003 AUG 29.
DEC-ABAS: φ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Emulziók és koncentrátumainak előállítása

A jelen találmány emulziók és koncentrátumainak előállítására, például folyékony és szárított formájú gyógyszert tartalmazó készítményekre, például szirupokra és tablettákra vonatkozik, valamint ezek gyártási eljárásait öleli fel, szabadon megválaszthatóan vagy porlasztási, vagy fagyasztva szárítási eljárásokkal.

Számos összetételt, például gyógyszereket, kozmetikumokat, élelmiszereket, stb. emulzió formában kell készíteni, mivel a szükséges komponensek lényegében vízben oldhatatlanok, vagy mert a fogyasztók a szilárd dózisformáknál a folyékony állapotú formát jobban szeretik.

Viszont a termékek emulziós formában történő készítése számos problémával jár, például a koncentrált szilárd készítményekhez képest magának az emulzióknak és komponenseinek stabilitása és az emulzió viszonylag nagyobb térfogata, ezek többlet tárolási és szállítási költségeket jelentenek. Például a vitamint tartalmazó összetételek esetében (például tápanyag kiegészítők és élelmiszertani szerek) a készítés folyadék összetételben a hosszú idejű tárolás, vagy a rövid életidő, problémát okozhat, különösen a vitaminok stabilitását tekintve. A vitaminok folyékony dózisformákban könnyen lebomlanak főleg a hőmérséklet, nedvesség, oxigén, fény és pH változás miatt.

Több vitamin együttes jelenléte az egyes vitaminok lebomlási mintázatát szintén befolyásolhatja, mely a kiszerezést tovább nehezíti. Azt is fontos felismernünk, hogy a legkevésbé stabilis komponens határozza meg a készítmény életidejét.

A folyadék kiszerezésekben a vitaminok instabilitása okozta problémákat a szakirodalomban megtárgyalták [Oil and Water-Soluble Vitamins: Oral Solution, Monograph for Nutritional Supplements, USP 24], melyben megállapították, hogy a kiegészítők bizonyos vitaminok jelzett mennyiségéből nem kevesebb mint 90 %-ot és nem több mint 250, 150 vagy 450 %-ot tartalmazhatnak. Így a vitamin összetételek általában bizonyos vitaminok jelzett mennyiségénél többet tartalmaznak, ezzel lehetővé válik a tárolás során lebomlott vitamin kompenzálása a hivatalos előírásoknak megfelelő mértékben, mivel a termék egész életideje alatt a vitamintartalomnak legalább olyan nagynak kell lennie mint a feltüntetett mennyiség. Miközben a vitamin lebomlás így a használat során a többlettel bizonyos mértékben kompenzálható, mégis a többlet a kívánalmaknak megfelelően viszonylag csak kis mennyiség lehet, mert ha nagy mennyiség, akkor a friss termék fogyasztása a kívánt szint felett lenne. Az USP monográfia a folyadék kiszerezésekben a vitamin-tartalmat korlátozza, ami azonban messze van a jogos és költségeket figyelembe vevő megfontolásoktól. Sokkal szűkebb tartományokra lenne szükség. Így általánosságban az emulziók vagy emulzió koncentrátumok olyan termelési eljárásaira mutatkozik igény, melyek a stabilitást

fokozzák, és ahol bármely lebomló komponens stabilitását a hordozóként viselkedő emulzió megfelelően fokozza.

Azt találtuk, hogy az olaj-a-vízben emulziós összetételeknek viszonylag hosszú tárolási időt biztosíthatunk emulgeáló, gélképző és dúsító szerek kombinációjának felhasználásával, valamint az ilyen emulzió összetételek víz és vízzel nem keveredő folyadék bevonásával előállíthatók.

Arra is rájöttünk, hogy az ilyen stabilis emulziók sikeresen töményíthetők (például szárítással), majd ezek után helyreállíthatók.

Ezért a jelen találmány egyik tárgyköre a folyadék emulzió összetételek előállítási folyamatát biztosítja, melyek folyamatos vizes fázissal, mely gélképző és dúsító szert és szabadon megválaszthatóan legalább egy fiziológiásan tolerálható szintű vízben oldódó vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert tartalmaz, és nem folytonos olajos fázissal rendelkezik, mely utóbbi előnyösen legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert és szabadon megválaszthatóan ehető trigliceridet tartalmaz, ahol a szóban forgó emulzió összetétel legalább egy emulgeáló szert tartalmaz, melyet előnyösen az ehető foszfolipidek és zsírsavészterek közül választunk ki, ahol a szóban forgó folyamat a következő lépésekből áll:

vizes összetétel kialakítása, mely a gélképző szer és a dúsító és a szabadon megválasztott, legalább egy vízben oldódó vitamin és/vagy nem vitamin gyógyszer vizes oldatát tartalmazza;

a vízzel nem elegyedő folyadék összetétel kialakítása, mely legalább egy emulgeáló szert és szabadon megválaszthatóan lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert tartalmaz;

a szóban forgó vízzel nem elegyedő összetétel és a szóban forgó vizes összetétel összekeverése, ezzel olaj-a-vízben emulzió kialakítása; és ha szükséges, akkor

a szóban forgó emulzióval további komponensek keverése, minek hatására a szóban forgó folyadék emulzió összetétel kialakul, ilyen lehet például a további vizes és nem vizes összetételekkel történő keverés, amik fiziológiásan tolerálható ásványi anyagokat (például vas, cink), édesítőket, további gélképző vagy dúsító szereket, további vitaminokat, nem vitamin gyógyszereket, ásványi sókat, ízesítőket, színezékeket, konzerváló anyagokat, stb. tartalmaznak.

Előnyösen legalább egy vitamin és/vagy nem vitamin gyógyszer lehet jelen. Előnyösebben legalább egy vitaminnak jelen kell lennie.

A jelen találmány további tárgyköre folyadék emulzió összetételt biztosít, mely folyamatos vizes fázisában a következőket tartalmazza: gélképző szer, például agar-agar, és egy vagy több gumi, például növényi gumi, és szabadon megválaszthatóan legalább egy fiziológiásan tolerálható szintű vízben oldódó vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert tartalmaz, és nem folytonos olajos fázissal rendelkezik, mely utóbbi előnyösen legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert és szabadon megválaszthatóan ehető trigliceridet tartalmaz, ahol a szóban

forgó emulzió összetétel legalább egy emulgeáló szert tartalmaz, ahol a szóban forgó olajos fázis legalább a nem folyamatos vizes fázis cseppjeiből (i), melyek ebben oldva fiziológiásan aktív vagy hatékony vegyületet tartalmaznak, szervetlen részecskékből (ii) és nem vitamin lipofil gyógyszer vegyületből (iii) áll.

A multivitamin és ásványi anyagokat tartalmazó emulziók-nál a jelen találmány szerinti összetételek olajos fázisának fő része (azaz legalább 50 tömeg%) előnyösen ehető olajat (például ehető trigliceridet) és/vagy E vitamint tartalmaz. Különösen előnyben részesítjük az E vitamint. Az olajos fázisban további lipofil vitaminok is jelen lehetnek. Az emulziós gyógyszereknél a vitaminok nem vitamin gyógyszervegyületekre kicserélhetők.

A jelen találmány összetételeiben, ha jelen van, akkor az ehető triglicerid előnyösen halolaj vagy előnyösebben növényi olaj, szabadon megválaszthatóan teljesen vagy részlegesen hidrogénezett formában, például kókusz olaj, szója olaj, repcemag olaj, napraforgó olaj, pórsáfrány olaj, mustármag olaj, olíva olaj, földimogyoró olaj, stb. A különösen előnyben részesített olaj gazdag viszonylag rövid zsírsavláncokban, például főleg C₆-C₁₈ vagy előnyösebben C₈-C₁₂ szénatomszámú zsírsavmaradékokban. Különösen előnyben részesítjük az átlag tömegű, C₈-C₁₂ széntartalmú zsírsavakat. Alternatívaként az olaj gazdag hosszú zsírsavláncokban, például főleg C₁₆-C₂₂ láncokban, vagy előnyösebben C₁₈-C₂₂ zsírsavmaradékokban, különösen előnyös a C₁₈. A zsírsav profi-lok a növényi olajok vagy a különböző származású növényi olajok

frakcionálásával a kívánt minőségűre beállíthatók. Az erősen telítetlen zsírsavakat általában előnyben részesítjük.

Az olajfázis, például az ehető triglicerid, ha az jelen van, és az E vitamin vagy nem vitamin lipofil gyógyszeranyag, együttesen előnyösen a teljes összetétel legfeljebb 20 %-át, például legfeljebb 10 %-át, előnyösebben legfeljebb 5 %-át, még előnyösebben legfeljebb 3 %-át, még ennél is előnyösebben legfeljebb 1 %-t, például 0,05-0,5 tömeg%-át jelenti.

A jelen találmány szerint az E vitamin bármely formában előfordulhat, melyben egyáltalán az E vitamin előfordulhat, beleértve a származékokat, analógokat, metabolitokat és biológiai előanyagokat, például az α -tokoferolt, α -tokoferol-acetátot, α -tokoferolsav-szukcinátot, E vitamint, TPGS-t és tokotrienolt. Különösen előnyben részesítjük az α -tokoferol-acetát, és a d,1- α -tokoferol-acetát használatát. Előnyösen az E vitamin és az ehető triglicerid (ha az jelen van) moláris aránya 1:100-100:1, előnyösebben 20:80-98:2, még előnyösebben 75:25-95:5, különösen 85:15-93:7, vagy az E vitamin a napi szükséglet 80-120 %-a lehet.

A jelen találmány összetételeiben használt emulgeálószer előnyösen foszfolipid. Bár a foszfolipideken kívül más zsírsavészter emulgeáló szerek is használhatók, például a zsírsavak észterei (például C₁₆-C₂₂, különösen C₁₈ zsírsavak) és a polialkoholok (különösen C₆ alkoholok) vagy ezek polioxietilezett származékai, különösen a span és a tween nem ionos felületaktív anyagok, különösen a poliszorbát 80 (azaz Tween® 80), az etoxile-

zett/propoxilezett blokk polimerek, például a poloxamerek, alkil-poliglikozidok, és a poliakrilsav polimerek, például, Carbopol és Pemulen típusú emulgeálók. Bár míg az ilyen emulgeálók, különösen a polisorbát 80, a gyógyszerészeti és az étrendi kiegészítés terén megtalálták helyüket, mégis ezeket tápanyagokban általában nem részesítik előnyben, ezért a foszfolipidek használatát a jelen találmány összetételeiben előnyben részesítjük.

A jelen találmány összetételeiben használt foszfolipidek előnyösen glicerofoszfolipidek, lizofoszfolipidek vagy szfingofoszfolipidek, például szfingomielin (SPH), cerebrozid vagy gangliozid. A glicerofoszfolipidek példái a következők: foszfatidsavak (PA), foszfatidil-etanolaminok (PE), foszfatidil-kolinok (PC), foszfatidil-glicero-foszfátok, N-acil-foszfatidil-etanolaminok, foszfatidil-szerinek (PS), foszfatidil-inozitolok (PI), foszfatidil-glicerolok, difoszfatidil-glicerolok és plazmalogének.

A lizofoszfolipidek példái a következők: lizofoszfatidil-kolinok, lizofoszfatidil-etanolaminok, lizofoszfatidil-inozitolok, lizofoszfatidil-szerinek, lizofoszfatidil-glicerolok, lizofoszfatidil-glicero-foszfátok, lizodifoszfatidil-glicerolok, lizo-N-acil-foszfatidil-etanolaminok és lizofoszfatidsavak, glicerofoszfolipidek, például a foszfatidil-kolinokat különösen előnyben részesítjük. A foszfolipid lehet természetben előforduló, szintetikus vagy félig szintetikus; viszont a madártojások foszfolipidjei vagy a természetes növényi foszfolipidek, mint például a lecitinek a különösen előnyben részesített vegyületek, ilyenek például a szója, napraforgó, repce-mag, gabona vagy földi mogyoró lecitinek. A félig szintetikus fosz-

folipidek az jelentik, hogy a természetes foszfolipidet kémiaiilag módosítjuk, például hidrolízissel, például a foszfolipázok enzimatis hidrolízisével, ilyen enzimek például a foszfolipáz A₁, A₂, B, C vagy D, különösen a foszfolipáz A₂. A foszfolipidek magukban vagy két vagy több kombinációjukban használhatók. A növényi eredetű lecitinek általában foszfolipid keveréket tartalmaznak, például PC együtt egy vagy több PE, PI, PS, PA és SPH vegyülettel. A kereskedelembe beszerezhető, tápanyag minőségű, különösen megfelelő foszfolipid példája az Emultop (mely a Lucas Meyer GmbH-től beszerezhető, Hamburg, DE), ez egy olajmentesített, enzimatisz hidrozilált szójalecitin por, melyben a lizofoszfolipideket dúsították. Tokoferol tartalmuk és belső antioxidatív tulajdonságuk miatt a lecitinek foszfolipidként is különösen előnyösek.

Az emulgeáló szerek, például a foszfolipid vagy zsírsavészter emulgeálók mind a vizes, mind az olajos fázis elkészítéséhez előnyösen használhatók az ezt követő emulgeálást előtt. A szer és a teljes olajos fázis tömegaránya előnyösen 1:3-1:25, előnyösebben 1:5-1:20, még előnyösebben 1:7-1:15, különösen 1:8-1:12.

Alternatívaként a teljes olajos fázis és az emulgeáló szer tömegaránya 1:5-1:200, előnyösebben 1:10-1:100, különösen 1:12-1:70.

Úgy gondoljuk, hogy a foszfolipid vagy a zsírsavészter az emulzióban, a felszíni membránnal legalább részlegesen, olajcseppeket biztosít, mely mind a vitaminok, mind az emulzió stabilitását elősegíti, és/vagy a cseppekben elosztatott nem vitamin

lipofil gyógyszerek előállítását lehetővé teszi. A lipofil vitaminok és a nem vitamin gyógyszerek védelme abból eredhet, hogy az emulziós cseppecskék az olaj-víz határfelületén át az oxigén diffúzióját csökkenthetik, és hogy a vitaminok kívánt koncentrációját, mely más mint az E vitamin, az olajfázisban viszonylag alacsonyan tartják, az olajkoncentráció és az olaj-víz határfelület közti arány kis értéken tartásával.

A jelen összetételekben lévő lipofil vagy hidrofil vitaminok, vagy nem vitamin gyógyszerek, vagy más szerek az emulzió olajfázisának cseppein belül részecskékbe vagy cseppecskékbe építhetők be (például az oxigénmentesített vizes oldat cseppeibe). A részecskék vagy cseppecskék kis átmérőjűek lehetnek, 1-1000 nm, előnyösen 5-800 nm, különösen 10-600 nm. A részecskék és a cseppecskék ezért az oxigéntől védettek. Így a víz-az-olajban-a-vízben emulziókat is a jelen találmányba soroljuk.

A jelen találmány gyakorlatában hasznos lipofil vitaminok a következők: E vitamin, A vitamin, K vitamin és/vagy D vitamin, különösen A vitamin, D vitamin és E vitamin, különösen előnyösen az E vitamin. A fenti vitaminok bármelyike, vagy ezek bármely kombinációja, megfelel a jelen találmány szerint összetételben.

A jelen találmány összetételeiben használt D vitamin bármely aktív forma lehet, beleértve a származékokat, analógokat, metabolitokat és biológiai előnyanyagokat, például kolekalciferol (D₃ vitamin), ergokalciferol (D₂ vitamin), 1 α ,25-dihidroxi D vita-

min, 25-hidroxi D vitamin, 1α -hidroxi D vitamin, stb. Az ergokalciferolt és még inkább a kolekalciferolt előnyben részesítjük. A D₃ vitamin kereskedelemben levő ehető olajos bázisokban könnyen rendelkezésre áll, például a Roche cégtől. Az ilyen formák közé az ehető trigliceridek tartoznak, és meg kell jegyezni, hogy az összetételekben az ehető trigliceridek mennyisége néhány D vitamin keverékből is eredhet.

A jelen találmány összetételeiben használt A vitamin bármely aktív forma lehet, beleértve az analógokat, származékokat, metabolitokat és biológiai előanyagokat, például retinoloikat, a retinol észtereit, dehidroretinolt és béta-karotint. A legelőnyösebb a jelen találmány összetételében a retinol.

A jelen találmány összetételeiben használt K vitamin bármely aktív forma lehet, beleértve az analógokat, származékokat, metabolitokat és biológiai előanyagokat, például fitonadiont, menakvinont és menadiont.

A jelen találmány összetételeinél a vízben oldódó vitaminok közé a tiamin, a riboflavin, a niacin, a nikotinamid, a B₆ vitamin-csoport, a biotin, a pantoténsav, a folsav, a piridoxin, a piridoxál, a piridoxamin, az inozitol, a B₁₂ vitamin, a kolin és/vagy az aszkorbinsav tartozik. E vitaminok bármelyike, vagy az előzőek bármilyen kombinációja a jelen találmány összetételeiben használható.

A nikotinamid (amely B vitamin komplexként is ismert) bármely aktív formában felhasználható, beleértve analógjait, származékait, metabolitjait és előanyagait.

A tiamin (B₁ vitamin) bármely aktív formában felhasználható, beleértve analógjait, származékait, metabolitjait és előanyagait. Az előnyben részesített formák a tiamin-pirofoszfát, a tiamin-hidroklorid és a tiamin-mononitrát.

A riboflavin (B₂ vitamin) bármely aktív formában felhasználható, beleértve analógjait, származékait, metabolitjait és előanyagait. Az előnyben részesített formák közé a következők tartoznak: riboflavin, riboflavin-5'-foszfát és riboflavin-5'-foszfát-nátrium.

A pantoténsav (B vitamin komplex) bármely aktív formában felhasználható, beleértve analógjait, származékait, metabolitjait, előanyagait és sóit. A dexpantenolt előnyben részesítjük.

A piridoxin (B₆ vitamin) bármely aktív formában felhasználható, beleértve analógjait, származékait, metabolitjait és előanyagait. (Más B₆ vitaminok közé a piridoxál és a piridoxamin tartoznak, melyek a jelen találmány összetételében szintén használhatók.)

A folsav (B vitamin komplex) bármely aktív formában felhasználható, beleértve analógjait, származékait, metabolitjait és előanyagait.

Az aszkrobinsav (C vitamin) bármely aktív formában felhasználható, beleértve analógjait, származékait, metabolitjait, előanyagait és sóit, különösen a nátrium-, kálium- vagy kalcium-aszkorbátot.

Bizonyos vitaminok a vízben viszonylag kis mértékben oldódnak, így például a riboflavin és a folsav, és ezek a jelen talál-

mány összetételeiben inkább diszperzióban mint teljesen oldott formában fordulnak elő.

Előnyösen a jelen találmány összetétele vitaminokból és ásványi anyagokból az ajánlott napi mennyiség 15-500 %-át (Recommended Daily Allowance, RDA) tartalmazzák, előnyösen 30-200 % RDA-t, különösen 80-120 % RDA/dózis. Az élelmiszerek RDA előírányzatai, melyeket 1990. szeptember 24-én adtak ki (Council Directive, 90/496/EEC) a következők:

A vitamin:	800 µg
D vitamin:	5 µg
E vitamin:	10 mg
C vitamin:	60 mg
Tiamin:	1,4 mg
Riboflavin:	1,6 mg
Niacin:	18 mg
B ₆ vitamin:	2 mg
Fólsav:	200 µg
B ₁₂ vitamin	2 µg
Biotin:	0,15 mg
Pantoténsav:	6 mg
K vitamin:	50 µg

A B₁₂ vitamin és a K vitamin ajánlott napi mennyiségét a jelzett irányelveknek megfelelően vettük figyelembe ("Nordic guidelines for intake of nutrients, 1996").

A jelen találmány összetételében a vitamin lebomlásának kompenzálására a vitamin többletmennyiségben használható. Viszont a jelen találmány összetételében használt vitaminok viszonylag stabilak, és ezért a többletmennyiség 0-25 % tartományban van, előnyösen 0-15 %, előnyösebben 0-10%, például 5-10 % használható.

Az A és D vitamin többletmennyisége szobahőmérsékleten 18 hónapos életidőt biztosít. Az E vitamin (DL- α -tokoferil-acetát) 5 %-os többletmennyisége a fentiekkel megegyező életidőt biztosít. A vízben oldódó vitamintok alkalmazható többletmennyiségei a következők: tiamin-nitrát (10 %), nikotinamid (5 %), aszkorbinsav (25 %), piridoxin-hidroklorid (5 %), dexpanthenol (10 %), B₁₂ vitamin (20 %), riboflavin (5%) és folsav (20 %).

A kívánalomnak megfelelően a jelen találmány összetételeiben szabadon megválaszthatóan a következő mennyiségek szerepelnek: 120 μ g -4000 μ g, előnyösen 640 μ g - 960 μ g A vitamin; 0,75 μ g -25 μ g, előnyösen 4 μ g - 6 μ g D vitamin; 9-300 mg, előnyösen 48-72 mg C vitamin; 0,21 mg -7 mg, előnyösen 1,12 mg - 1,68 mg tiamin (B₁ vitamin); 0,24 mg - 8 mg, előnyösen 1,28 mg - 1,92 mg riboflavin (B₂ vitamin); 2,7 mg - 90 mg, előnyösen 14,4-21,6 mg niacin (B₃ vitamin); 0,3 - 10 mg, előnyösen 1,6 mg - 2,4 mg piridoxin (B₆ vitamin); 30 μ g - 1000 μ g, előnyösen 160 μ g - 240 μ g folsav (B₉ vitamin); 0,6 μ g - 6 μ g, előnyösen 1,6 - 2,4 μ g B₁₂ vitamin; 0,225 mg -0,75 mg, előnyösen 0,12 - 0,18 mg biotin; 0,9 mg - 30 mg, előnyösen 4,8 mg - 7,2 mg pantoténsav (B₅

vitamin); és/vagy 7,5 µg - 250 µg, előnyösen 40 µg - 60 µg K vitamin.

Szándékunknak megfelelően előforduló lipofil vitaminok/nem-vitamin gyógyszerek, a szabadon megválasztott vízdoldékony vitaminok, az emulgeáló szerek (például foszfolipid), a gélképző szer és a dúsító anyagok, valamint víz mellett, a jelen találmány összetételeiben más fiziológiásan tolerálható komponensek is előfordulnak, és ténylegesen szerepelnek is, mint például édesítők, keményítők, antioxidánsok, izoflavonok, béta-karotin, likopén, oldható és oldhatatlan rostok, ásványi anyagok (például cink vagy vas), színezőszerek, pH módosító szerek (például pufferelő szerek vagy a savas kémhatást fokozók szerek, például citromsav, tejsav, almasav, stb.) konzerválók (például benzoátok és szorbátok), ízesítők, stb.

A jelen találmány összetételei viszkozitást módosító anyagot tartalmaznak, azaz olyan anyagokat, melyek a vizes fázis viszkozitását növelik, legelőnyösebben a dúsító anyaggal kombinációban (például gumi) valamint a következőkkel kombinációban: gélképző szerrel, például agar-aggarral kombinációban, ehető gumival, mint például szentjánoskenyér gumi, guar gumi, xantán gumi, gumiarabikum, vagy tragantmézga.

A dúsító szerek további példái a következők: cellulózsármazékok, például metil-cellulóz, karboximetil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, metil-hidroxipropil-cellulóz és hidroxipropil-metil-cellulóz és módosított keményítők, melyek lehetnek kukoricából, kukoricából, burgonyából, búzából, rizsből és tápiókából

származó keményítők módosított változatai. A gélképző szer és a dúsító szer kombinációinak teljes mennyisége általában a folyadék emulzióra vonatkoztatva 0,01-5 tömeg%, előnyösebben 0,05-3 tömeg%, különösen 0,1-1,5 tömeg%. A gélképző és a dúsító szerek kombinációi az emulzió fizikai stabilitásának fokozására szolgálnak. Meghatározás szerint a gélképző szer egy olyan anyag, mely vízben oldódásakor gél kialakítására képes. A gélképző szerek példái a következők: alginátok, részletesebben Na-alginát, K-alginát, NH_4 -alginát, Mg-alginát vagy Ca-alginát, propilén-glikol-alginát, carrageenanok, részletesebben kappa-carrageenan, iota-carrageenan vagy lamda-carrageenan, gellángumi, részletesebben magas aciltartalmú gellángumi, vagy alacsony aciltartalmú gellángumi, pektinek, részletesebben sok metoxilt tartalmazó pektin vagy kevés metoxilt tartalmazó pektin és zselatin, részletesebben állati vagy halból származó zselatin. A gélképző szer előnyben részesített koncentrációi a teljes összetételre vonatkoztatva 0,02-7 tömeg%, előnyösebben 0,03-0,4 tömeg%, különösen 0,04-0,3 tömeg%. A különösen előnyben részesített gélképző szer az agar-agar és ezt különösen előnyös egy vagy több ehető gumival együtt adni, például szentjánoskenyér gumi és guar gumi. A dúsító szert előnyösen a teljes összetételre vonatkoztatva 0,05-1,5 % koncentrációban használjuk.

A jelen találmány összetételeit orális táplálékfelvétellel kívánjuk beadatni. Az orális táplálékfelvételhez az összetételek előnyösen édesítőket és ízanyagokat tartalmaznak a fogyasztó

fogyasztási kedvének fokozása érdekében. Az édesítők lehetnek természetes eredetűek, mint például mono-, di- és poliszacharidok, például szukróz, fruktóz, fruktooligoszacharidok (oligofruktózok), glükóz, glükóz szirup, invertcukrok, maltodextrinek vagy cukoralkoholok, mint például szorbit, szorbit szirup, maltit, maltit szirup, laktit, mannit, xilit, izomalt, stb., de lehetnek mesterségesek is. Az igen hatékony mesterséges édesítők példái a következők: aszpartám, aceszulfám K, neoheszperidin-dihidrokalkon, taumatin, szacharin, szacharinsók (azaz nátriumszacharin) és ciklamátok, valamint ciklaminsav. Az édesítő magában vagy egy vagy több édesítővel kombinációban használható. Az előnyben részesített természetes édesítő a cukor és a fruktóz, melyeket kényelmesen szirupként, 70 % szilárd tartalommal (szárítással) használhatunk, valamint a szorbit és a fruktooligoszacharidok 70 %-os szirupként. Egy különösen előnyben részesített kombináció az aszpartám és az aceszulfám K, például 2:1-1:2 tömegarányban, különösen 0,9:1-1:0,9 arányban.

A különösen előnyben részesített aszpartám, aceszulfám és inulin és/vagy fruktooligoszacharid kombináció szinergikus ízhatást eredményez, ami viszonylag hatásosan utánozza a cukor édesítő hatását, és a mesterséges édesítők bármely fanyar ízét elfedik. A fruktooligoszacharidok az inulin részleges hidrolízisével nyerhetők, és a kereskedelemben beszerezhetők (Raftilose, Orafit SA cégtől, Tienen, Belgium), mely cég inulinokat is forgalmaz Raftiline márkaneven. A fruktooligoszacharidok szintén beszerez-

hetők Actilight márkanéven (Beghin-Meiji Industries, Neuilly-sur-Seine, France). Általában az inulint vagy a fruktooligoszacharidot 2 tömegrész aszpartámra és aceszulfámra nézve 100-5000 tömegrészben használják.

A jelen találmány összetételeiben az édesítő tartalom az alkalmazott édesítőtől függ, és attól, hogy az összetételt felhasználás előtt hígítják-e. Így az édesítő tartalmat a fogyasztáskor kellemes édes íz eléréséhez választják meg. Tipikusan az édesítőt 0,05-1 tömeg%-ban használják, ahol az erőteljes mesterséges édesítők például körülbelül 0,1-0,3 tömeg%-ban fordulnak elő. Ahol természetes édesítőket (például invertcukor vagy fruktóz) használnak a tipikus mennyiség a teljes szárított alap összetételre nézve 20-50 tömeg%, előnyösebben 30-50 tömeg%.

A kamaszoknak és a gyerekeknek szánt összetételeknél nem szükséges az alacsony kalória tartalmú termék kifejlesztése, a természetes édesítőket (például cukoralkoholok), és a nem karcinogén édesítőket a mesterségesekkel szemben előnyben részesíthetjük. Viszont a kalóriákra odafigyelő felnőttek számára a termékekben a mesterséges édesítőket előnyben részesíthetjük.

A jelen találmány gyakorlatában hasznos ízesítő szerek példái a következők: gyümölcs (például ananász vagy citrus) koncentrátumok és koncentrált vizes vagy nem vizes ízesítők, mint például ízesítő olajok, például citrusolajok, például hidegen préselt narancsolaj (B.P.). A narancs koncentrátumokat, például a 65 Brix-et különösen előnyben részesítjük. Szabadon megválaszthatóan hígítás után, a kellemes íz elérése érdekében,

az ízesítő szereket kellően nagy koncentrációban adjuk az összetételhez. Így például a 65 Brix narancs koncentrátumot a teljes emulzióhoz képest 1-20 tömeg%-ban, előnyösen 2-15 tömeg%-ban adagoljuk.

Alternatívaként a hidegen préselt narancsolaj BP-t a teljes emulzióra vonatkoztatva 0,04 -0,3 tömeg%-ban, előnyösen 0,06-0,2 tömeg%-ban adjuk.

Fel kell ismernünk, hogy a vizes fázisban (például gyümölcs koncentrátumok vagy citromsav) az ízanyagok vagy a savanyítók használata a vitaminok oldékonyságát befolyásolhatja ebben a fázisban, és hogy a kicsapódás elkerülésére a vizes fázist meg kell hígítani. Ennek megfelelően a savanyítók, mint például a tejsav és a vízben oldhatatlan ízanyagok, mint például citrus olajok vagy vízben oldható ízanyagok, mint például földieper, málna, passion gyümölcs, egzotikus gyümölcs, őszibarack és barack ízek, és más nem citrus ízanyagok, mint például az ananász, koncentrátumait előnyben részesítjük.

Ahol ízanyag olajat használunk, ezeket diszpergálhatjuk a lipofil vitaminokkal, vagy a nem vitamin lipofil gyógyszerrel vagy ezek kombinációival, vagy alternatívaként előnyösen az ízanyagot és a lipofil vitaminokat és/vagy a nem vitamin gyógyszereket külön-külön a teljes emulzióban diszpergáljuk - ily módon az ízanyag olaj bármely vitaminkárosító hatását minimalizálhatjuk. Ilyen körülmények között a foszfolipidet vagy más emulgeálót előnyösen az ízanyag olajban feloldjuk és a két olajos fázist, melyek közül az egyik az ízanyag olajat, míg a másik a lipofil vitamint

nokat, és/vagy a nem vitamin lipofil gyógyszereket tartalmazza, a vizes fázissal erőteljesen összekeverjük. Ez megtehető külön-külön (a két emulzióval, majd összekeverésükkel) vagy egymást követően (a vizes fázis teljes egészét vagy egy részét az egyik olajos fázissal, általában a vitamin fázissal, erőteljesen összekeverjük, és a második olajos fázist ezek után az eredményül kapott emulzióval erőteljesen összekeverjük (szabadon megválaszthatóan miután az utóbbi emulziót hígítottuk).

Általában az emulzió diszperz fázisában az alacsony denzitású olajok az egyik lényeges fizikai instabilitást okozó tényezők, melynek következtében krémes emulziók alakulhatnak ki. A narancsolaj BP sűrűsége 0,85-0,88 g/ml tartományba esik, és így kisebb a sűrűsége mint a vizes fázis tömegének, mely ilyenkor 1,16-1,23 g/ml tartományban lehet, például 1,16-1,19 g/ml. A megfelelő gélképző és dúsító rendszer kiválasztása a két fázis elkülönülésének megakadályozásában így alapvető kérdés. A jelen találmány kiszerezéseiben alkalmazott gélképző és dúsító rendszerek ilyen tekintetben egyediek. Ez a rendszer, ha nyíróerőnek tesszük ki, gél-szol-gél tulajdonságokat mutat. A vizes fázis többi részében gél struktúrával rendelkezik, ami az emulziós cseppeket a gélképző és a dúsító szerek háromdimenziós hálózatába zárja. Ennek ellenére az emulzió gyenge stressz hatásra, mint például az edény vertikális forgatása vagy rázása, könnyen folyik. A szájban az emulzió fokozatosan elveszti viszkozitását, és így ezt a fogyasztó nem érzi nyálkásnak.

A jelen találmány összetételiben használt megfelelő konzerváló anyagok közé a tápanyag minőségű konzerválók tartoznak, mint például a szorbinsav, a benzoesav és a parahidrobenzoesavak kálium- és nátriumsói. A kálium-szorbátot különösen előnyben részesítjük. A teljes emulzióhoz képest ezek koncentrációja 0,05-1,5 tömeg%, előnyösen 0,1-0,3 tömeg%.

Színező szerként például a béta-karotint használhatjuk. A béta-karotin az emulziónak narancs színt ad, mely illik a narancs ízesítőhöz, ahol ezt használják. A béta-karotin olajos szuszpenzióként (béta-karotin 30 % FS, Roche) vagy hidegvízben oldódó béta-karotinként (béta-karotin 7% CWS, Roche) használható.

A jelen találmány összetételeiben savanyító szerek, például tejsav vagy almasav, lehetnek. A tejsavat, mely 80 %-os oldatban Purac 80-ként beszerezhető (Purac biochem), előnyben részesítjük. Az emulzió pH-ját előnyösen 6 alá kell beállítani, előnyösebben 5 alá, például pH = 3-5 tartományba. Ahol a jelen találmány összetételeiben a fruktooligoszacharidokat használjuk, a pH-t a hidrolízis elkerülésére 4 alatt tartjuk.

A jelen találmány egy előnyben részesített megvalósítási formájában a fiziológiásan tolerálható nanométeres méretű (például 1-1000 nm, előnyösen 5-800 nm, különösen 10-600 nm) szervetlen vegyületet az emulzió diszperz fázisához adjuk az olaj-víz emulzió további stabilizálása érdekében. A használt szervetlen vegyület sűrűsége előnyösen magasabb mint az olajos fázisé, és előnyösen ez még a vizes fázisnál is magasabb. A megfelelő szer-

vetlen vegyületek közé a következők tartoznak: kalcium-karbonát, kalcium-laktát, kalcium-glukonát, kalcium-citrát, kalcium-malát, kalcium-hidroxid és kalcium-foszfát, előnyösen kalcium-karbonátot használunk. A további megfelelő vegyületek a következők: nátriumsók, magnéziumsók és cinksók. Előnyösen, a szervesetlen vegyület kalcium-karbonát, mely a kereskedelemben vásárolható nanométeres méretben. Így a szervesetlen vegyületek az olajos fázis sűrűségét növelik, és ha szükséges, akkor az olaj-vízben emulzióban izodenz formához kellő mennyiségben használhatjuk.

Így a jelen találmány további tárgyköre folyadék emulzió összetételeket biztosít, melyek folyamatos vizes fázisaikban a gélképző szert és a dúsító szert, és szabadon megválaszthatóan legalább egy fiziológiásan tolerálható szintű vízben oldódó vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert tartalmaznak, és nem folytonos olajos fázissal rendelkeznek, mely utóbbi előnyösen legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert, és szabadon megválaszthatóan ehető trigliceridet tartalmaz, ahol a szóban forgó emulzió összetétel legalább egy emulgeáló szert tartalmaz, melyet előnyösen az ehető foszfolipidek és zsírsavészterek közül választunk ki, ahol a szóban forgó olajos fázis legalább a nem folyamatos vizes fázis cseppjeiből (i), melyek ebben oldva fiziológiásan aktív vagy hatékony vegyületet tartalmaznak, szervesetlen részecskékből (ii) és nem vitamin lipofil gyógyszer vegyületből (iii) áll.

A jelen találmány összetételei olaj-a-vízben emulziók, előnyösen beszűkített cseppméret eloszlású olajjal (triglicerid), melynek átlag cseppmérete (azaz átmérője, melyet például fénymikroszkóppal mérnek, 1-10 μm -es összehasonlító anyaghoz képest) 1-5 μm , előnyösebben 1-4 μm , még előnyösebben 2-4 μm . Előnyösen az emulgeálást úgy végzik, hogy csak a cseppek kis részének átmérője nagyobb mint 5 μm . Ez úgy érhető el, hogy a vizes és az olajos fázist nagyteljesítményű keverővel kezelik, mint például nagysebességű kolloidális malommal (Koruma, Ytron, Siverson vagy Ystral), vagy nagynyomású homogenizálóval (mikrofluidizáló), például nagy nyíróerőt adó stator keverő, mely például a kereskedelemben beszerezhető (Ystral GmbH, Dottingen, DE). A megfelelő keverők egyik példája a Diax 600 (20G vagy 20F szárral). Előnyös az in-line diszperziós kamrák (például Diax 600, típus 22/Z) használata, mivel ezek biztosítják, hogy kevés levegő, vagy semmi levegő ne kerüljön az emulzióba.

Előnyösebb lehet olyan emulziók kialakítása, melyek csak egy része vizes fázis, majd később ezt a vizes fázis fennmaradó részéhez hozzáadni.

Kis mennyiségekben a jelen találmány eljárása legalább két, és előnyösebben legalább három vizes összetétel, és legalább egy, előnyösen két nem vizes összetétel elkészítését foglalja magában. Az első vizes összetétel a dúsítószer oldatát (például növényi gumi vagy növényi gumik keveréke például galaktomannánok) és a konzerválót tartalmazza, és ennek egy része az előemulzió előállításához felhasználható, míg a fennmaradó részt

a második vizes összetétellel kombináljuk, mely a gélképző (például agar-agar) vizes oldata. A vitamin por keverék és/vagy a nem vitamin gyógyszer, vagy az első vagy a második vizes oldatba vagy a kombinált vizes összetételben feloldható; előnyösen a vitamin por keveréket és/vagy a nem vitamin gyógyszert a harmadik vizes összetételben diszpergáljuk, szabadon megválaszthatóan további komponensekkel együtt, mint például édesítők, és ezt a harmadik vizes összetételt a kombinált vizes összetétellel a pre-emulzió összekeverése előtt vagy után is összekeverjük. A zsírban oldódó vitaminok, vagy a nem vitamin lipofil gyógyszerek, vagy ezek kombinációinak pre-emulzióját a szabadon megválasztott ízesítő olajjal és a vitaminok vizes diszperziójával előnyösen a fő oldathoz adjuk 24-26 °C-on. Ez biztosítja, hogy a vitaminok és/vagy a nem vitaminok potenciális vesztesét minimalizáljuk. Ahol a használt olaj komponens, mint például ízesítő olaj, a vízben oldódó vitamin stabilitását (különösen A vitamin és D vitamin) csökkenti, ott előnyben részesítjük két olajos fázis előállítását, ahol az első a vitamint és az emulgeálót (például foszfolipid), míg a második az emulgeálót (például azonos foszfolipid) és a további olaj komponenst tartalmazza.

A jelen találmány gyakorlatában a feloldáshoz a gélképző szert, például agar-agar, a vizes közegben a gélesedési pont fölé, például 95-100 °C, kell melegíteni. Viszont a vitaminokat 40 °C-nál, előnyösebben 30 °C-nál magasabb hőmérsékletnek nem tehetjük ki. A folyékony gélképző szer oldatának lehűtése (például agar-agar) további oldatok hozzáadásával befolyásolható, mint

például szorbit és/vagy dúsító oldat (guar gumi és/vagy szentjánoskenyér gumi). A gélképző szer hűtése alatt (például agar-agar) a dúsító szerek és a nagy tömeget biztosító édesítők oldatánál vigyázni kell, hogy azok gélesedését megakadályozzuk. A gélképző szer (például agar-agar) oldatot körülbelül 32-28 °C-ra kell lehűtünk gyenge keverés közben. A keverést úgy kell végeznünk, hogy a viszkozitás ne haladja meg a 3000 cps-t, előnyösen a 2500 cps-t, különösen a 1500 cps-t, amíg a hűtést 25 °C-ig végezzük. A használt víz teljes térfogatát előnyösen minimumon tartjuk a vitaminok (ha azok jelen vannak) oldatban való stabilitásának biztosítása érdekében. Ennek a különböző vizes összetételben felhasznált víznek részeit általában az összetétel legalább minimális igényének megfelelően választjuk meg, mely önthető és egymással összekeverhető, a kívánt összes víz további víz adásával vagy a további, a komponensek vizes oldatának hozzáadásával, biztosítható. Így a párolgással kapott vesztes kompenzálható.

Szabadon megválaszthatóan a termelést és a kezelést inert atmoszférán (például nitrogén vagy nemesgáz) részleges vákuumban vagy nitrogén injektálással végezzük, a D vitamin, A vitamin és E vitamin oxigénnel való érintkezésének minimalizálása érdekében. Alternatívaként az oxigén kontaktus a lipofil vitamin összetétel és az emulgeáló elkészítésével csökkenthető, amit a dúsító oldattal inert atmoszférában végzünk.

A jelen találmány szerinti emulziók előállításához a gyors diszperziós rotor stator keverő használatát előnyben részesítjük.

A jelen találmány szerinti emulziók előállításának egyik előnyben részesített megvalósítási formája a következő lépésekből áll:

1. A víz első adagjának 60 °C-ra melegítése.
2. Az agar-agar és a kálium-szorbát elegyítése és nagysebességű keverővel diszperzióvá alakítása.
3. Az (A) folyadék elkészítéséhez az agar-agar felolvasztása 95 °C-ra melegítésével.
4. A folyadék (A) fenntartása gélesedési pontja felett (28-35 °C), például 50 °C-on.
5. A víz másik részének 70 °C-ra melegítése.
6. A 65:35 arányú szentjánoskenyér gumi:guar gumi elegyének hozzáadása és a (B) folyadék kialakításához diszpergálása nagysebességű keverővel.
7. A folyadék (B) fenntartása gélesedési pontja felett, például 50 °C-on.
8. Egy frakció eltávolítása, például 5-10 % (B) folyadék, lehűtése 30 °C-ra és az emulgeáláshoz megfelelő szintű viszkozitás elérésére és a lipofil vitaminok magasabb hőmérsékleteken tartásának elkerülésére vízzel hígítása. Így eredményül a (C) folyadékot kapjuk.
9. A (B) folyadék maradékának kombinálása az (A) folyadékkal és az eredményül kapott folyadék (D) fenntartása gélesedési pontja felett, például 50 °C-on.
10. A szorbit oldat hozzáadása és a hőmérséklet fokozott csökkentése 30-35 °C-ra.

11. A könnyű átvitel érdekében vízfürdőben a dexpanthenol óvatos melegítése, és ezek után a fő folyadékhoz (D) való hozzáadása.
12. A lecitin hozzáadása a DL- α -tokoferol-acetáthoz és a lecitin felmelegítése 50 °C-ra, majd körülbelül 30 °C-ra hűtése.
13. A lipofil vitaminok (például A vitamin, D vitamin, béta-karotin és K vitamin) hozzáadása, így megkapjuk az (E) folyadékot.
14. A citrus olaj (például narancsolaj) keverése lecitinnel és feloldásához gyengén melegítése, például 30 °C-ra. Az eredményül kapott folyadék az (F).
15. Az (E) lassú hozzáadása a (C) folyadékhoz, miközben a pre-emulzió kialakítása érdekében erőteljesen keverjük. Majd ezek után az (F) folyadékba keverése szintén erőteljes keverés közben (azaz Diap 600 diszperziós készülék 20G szárral). Az eredményül megkapjuk a pre-emulziót (G).
16. A vitamin por keverék (azaz nikotinamid, tiamin-mononitrát, riboflavin, piridoxin-hidroklorid, folsav, B₁₂ vitamin és szorbit) az aszkorbinsavval és a citromsav monohidrátal együtt egy adag vízben történő összekeverése nagyintenzitású keverővel, diszperziós szárral, így megkapjuk a (H) folyadékot.
17. A fő (D) folyadék lehűtése körülbelül 25 °C-ra, és a (G) és a (H) folyadék hozzáadása. Az elegy homogenizálása 2 percig nagyintenzitású keverővel (diszperziós szárral), figyelemmel a levegő bekeverésének elkerülésére.
18. Az eredményül kapott elegy flakonokba töltése és szabadon megválaszthatóan nitrogén alatti lezárása.

A tároló lehet egydózisú, például flakon, illatszeres zacskó, fiola stb.; de előnyben részesítjük a több dózist tartalmazókat, például 50-1000 ml flakonok, előnyösen 500 ml-es flakonok. Ha a tárolók a fényt áteresztik, akkor előnyösek barna színben, például barna színű PET. A tartó lezárása előtt az emulzió feletti tért, ha szükséges, oxigénmentes gázzal, például nitrogénnel lefűjjük.

Ahogy azt az előzőekben említettük, az oxigén kizárására a légmentesítést vagy a nitrogén injektálást szabadon megválaszthatóan az emulziós termék elkészítése alatt is alkalmazhatjuk.

Az ilyen emulziók közvetlenül használhatók. Alternatívaként az ilyen emulziók kényelmesen 1:5 térfogat arányban hígíthatók, például csapvízzel, ásványvízzel, tejjel, gyümölcslével vagy bármely alkoholmentes itallal. Amikor vizet használunk, akkor az eredményül kapott hígított összetétel tiszta folyadék, vagy nem tiszta folyadék, elfogadható ízzel.

A jelen találmány egy további tárgykörében a koncentrált emulziók kialakítása érdekében az emulziót száríthatjuk, például hagyományos porlasztva szárítással vagy fagyasztva szárítással.

Így a jelen találmány további tárgyköre emulzió koncentrátumokat biztosít, melyek a gélesítő, dúsító és emulgeáló szerekekben diszpergált ehető olajat tartalmaznak, ahol a szóban forgó emulzió koncentrátum legalább egy lipofil vitamint foglal magában.

A jelen találmány még egy másik tárgyköre a jelen találmány szerinti emulzió koncentrátum elkészítéséhez eljárást biz-

tosít, ahol a szóban forgó eljárás szárítást, előnyösen porlasztva szárítást vagy fagyasztva szárítást, foglal magában, ahol a folyékony emulzió vizes fázisa gélképző anyagot, dúsítót, nem folytonos ehető fázist tartalmaz, ahol a szóban forgó emulzió a fentiekben kívül legalább egy emulgeáló szert tartalmaz, amelyet előnyösen az ehető foszfolipidek és zsírsavészterek közül választunk ki.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában az eljárás a folyadék emulzió szárítását foglalja magában, ahol a szóban forgó folyadék emulzió nem folyamatos olajos fázisa a nem vitamin lipofil gyógyszer vegyületet tartalmazza.

A jelen találmány egy további megvalósítási formájában az eljárás a folyadék szárítását foglalja magában, ahol a szóban forgó folyadék emulzió a folyamatos vizes fázisában a nem vitamin gyógyszer vegyületet tartalmazza.

A jelen találmány még egy további megvalósítási formájában az eljárás a folyadék emulzió szárítását foglalja magában, ahol a szóban forgó folyadék emulzió, a nem folyamatos olaj fázisában, nem vitamin lipofil gyógyszer vegyületet tartalmaz, és a folyamatos vizes fázisában is nem vitamin gyógyszer vegyületet tartalmaz.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában az eljárás szárítást foglal magában, előnyösen a folyadék emulzió porlasztva szárítását vagy fagyasztva szárítását, melyben a lipofil vitaminok vagy más szerek (például ásványi és/vagy nem vitamin gyógyszerek) részecskékben vagy cseppecskékben (például az

oxigénmentesített vizes fázis oldatának cseppjeiben) szerepelnek az emulzió olajos fázisának cseppjeiben. A részecskék vagy cseppecskék kis átmérőjűek, például 1-1000 nm, előnyösen 5-800 nm, különösen 10-600 nm. A részecskék vagy a cseppecskék ezért az oxigéntől védettek. Így a szárított víz-az olajban-a-vízben és az emulzió-az-emulzióban emulziók szintén a jelen találmány szerinti összetételek közé tartoznak.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában az eljárás szárítást foglal magában, előnyösen a folyadék emulzió porlasztva szárítását vagy fagyasztva szárítását, mely fiziológiásan tolerálható nanométeres méretű szervesetlen vegyülettel rendelkezik (például 1-1000 nm, előnyösen 5-800 nm, különösen 10-600 nm), ilyenek például a kalcium-karbonát részecskék. Ezek a részecskék az emulzió stabilizálását szolgálják. A használt szervesetlen vegyületek sűrűsége előnyösen nagyobb mint az olajos fázisé, és előnyösen sűrűségük a vizes fázisnál is nagyobb. A megfelelő szervesetlen vegyületek közé a következők tartoznak: kalcium-karbonát, kalcium-laktát, kalcium glukonát, kalcium-citrát, kalcium-malát, kalcium-hidroxid és kalcium-foszfát, előnyösen kalcium-karbonát. A további alkalmazható vegyületek a következők: nátriumsók, magnéziumsók és cinksók. Előnyösen a szervesetlen vegyület kalcium-karbonát, mely a kereskedelemben nanométeres méretben beszerezhető. Az ilyen vegyületek egyik példája a Calofort® U, ami a Speciality Minerals-től beszerezhető. A Calofort® U nem más mint egy kicsapott kalcium-karbonát, ami ultra finomságú kristályokból áll, melynek átlag részecske

mérete 70 nm. A kalcium-karbonát sűrűsége $2,7 \text{ g/cm}^3$, és ezért az olajos fázis sűrűségének növelésére igen jól megfelel az izodenz olaj-a-vízben emulziók kialakításához. Így a szervesetlen vegyület az olaj fázis sűrűségét növeli, és ha szükséges, akkor az izodenz olaj-a-vízben emulzió kialakításához megfelel. Így az emulzió koncentrátum, mely a szervesetlen vegyületet nanométeres tartományban tartalmazza, szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartozik.

Az ilyen szempontból használt ehető olaj például triglicerid és/vagy E vitamin lehet. A kiszáritott emulzió előnyösen gélképző szert (például agar-agar), dúsító szert (például guar gumit és/vagy szenjánoskenyérfa gumit) és emulgeálót (melyet előnyösen az ehető foszfolipidek és zsírsavak közül választunk ki, mint például foszfolipid, mint például lecitin) tartalmaz.

Ahol a szárítás fagyasztva szárítással történik, az emulzió vizes fázisa előnyösen legalább egy vízben oldódó vitamint és az olaj fázisban előnyösen legalább egy lipofil vitamint tartalmaz.

Amikor a szárítás fagyasztva szárítással történik, az emulzió vizes fázisa koncentrált liofilezett segédanyagokat tartalmazhat, például szukrózt, szorbitot, laktózt, maltodextrint, maltózt vagy mannitot.

Ahol a szárítás porlasztással történik, az emulzió vitaminmentes lehet (vagy vitaminoktól vagy E vitamintól mentes), amikor a vitaminokat a porlasztó szárítóba injektálással juttatjuk be.

Alternatívaként, ahol a szárítás porlasztási eljárással történik, az emulziók vitaminmentesek lehetnek (vagy a vízben oldódó

vitaminoktól mentesek lehetnek), olyan vitaminokkal, melyeket a porlasztva szárító atomizáló zónájába injektálnak. Az emulzió vi-
zes fázisa az emulzió koncentrátum tömegének biztosításához
szilárd hordozót tartalmazhat, mint például szukróz, szorbit,
laktóz vagy maltodextrin.

Az emulzió koncentrátum a fogyasztáskor vagy a fogyasztás
előtti hígításkor olaj-a-vízben emulzióként helyreállítható. Az
emulzió koncentrátum zacskókba vagy kapszulákba csomagol-
ható, tablettákká nyomható vagy bármely megfelelő szilárd dózis-
formává alakítható.

A fagyasztva szárítás hagyományos fagyasztva szárító ké-
szülékkel elvégezhető, mint például Steris (Germany) vagy Usi-
Froid (France). A vitaminok, ásványi anyagok és/vagy nem vita-
min gyógyszer emulziók fagyasztva szárítási folyamata tipikusan
az emulzió száraz anyaggal (azaz nem vízzel) történő fagyasztva
szárítását foglalja magában legalább 60 tömeg%-ig, előnyösen
hozzávetőleg 20 tömeg%-ig. Az emulziót -80 °C-ra lefagyasztjuk
és ezen a hőmérsékleten 1-12 órát tartjuk. Az emulzió elsődleges
szárítását 12-144 óráig 0,01-0,04 hPa nyomáson végezzük, a
szárítandó anyag hőmérséklete ekkor -45 - -65 °C, míg a konden-
záló hőmérséklete -80 °C - -90 °C. A másodlagos szárítás a
nyomás 0,1 hPa-ra emelésével és az önhőmérséklet környezeti
hőmérsékletre emelésével történik. A másodlagos szárítás 6-24
óráig tart. A fagyasztva szárítást a szárítókamra száraz nitrogé-
nes átlevegőztetésével állítják meg.

De a porlasztva szárítást előnyben részesítjük, mivel ez kevésbé költséges és nagy termék térfogatoknál sokkal jobban megfelel. A porlasztva szárító készülék beszerezhető (APV Anhydro vagy GEA Niro A/S, mindkettő dán cég). A vitamin és/vagy az ásványi emulziók porlasztva szárítási folyamata tipikusan az emulzió száraz anyaggal (azaz nem vízzel) történő porlasztva szárítását foglalja magában legalább 60 tömeg%-ig, előnyösen hozzávetőleg 50 tömeg%-ig, és ahol a folyadék hőmérséklete 30-50 °C, előnyösen 40-50 °C, előnyösebben 30-40 °C. A bemenő levegő hőmérséklete kis mennyiségeknél 100-180 °C (például 160-180 °C), és nagy mennyiségeknél 180-250 °C, mindkét esetben a távozó levegő hőmérséklete 60-100 °C (például 60-80 °C), vagy a folyadék emulziót atomizálják, például forgós atomizálókkal, 20000-35000 rpm-mel; vagy fúvókás atomizálóval 160-180 bar nyomáson és finom félkész termék, a vitamin előkeverék és a finom szilárd hordozó kristályok, atomizáló zónába juttatásával. Szabadon megválaszthatóan a szorbit, laktóz vagy a maltodextrin részecskéket, előnyösen kristályokat, előnyösebben finom kristályokat szintén az atomizáló zónába adják. Az emulziót normálisan nagynyomású homogenizátorral vagy nagy intenzitású keverővel állítják elő, ahol az eredményül kapott olajcseppek átmérője szubmikronos tartományban van egészen 1-2 µm-ig. A vízben oldható vitaminok és/vagy ásványi anyagok száraz alkotóként előkeverékekben és a termék hordozójának finom vagy kristályos előkeverékével együtt adagolhatók, például a szukróz, a szorbit, a laktóz vagy a maltodextrin a

porlasztva szárító tetején vagy alján kerül be az atomizáló zónába. Egyirányú, ellenáramú vagy kevert folyású szárító alkalmazható. A porlasztva szárító rendszerhez folyadékágy építhető be a szárítókamra alapjánál, ahol a vízben oldható vitaminok, és/vagy ásványi anyagok az előkeverék formába száraz alkotóként és a termék finom vagy kristályos hordozójával együtt adagolható, például ilyen a szukróz, a szorbit, a laktóz vagy a maltodextrin. Mindkét folyamatban laza agglomerátum képződik, melynek jó folyási tulajdonságokkal rendelkeznek, azaz az agglomerátum azonnal diszpergálódik, amikor a vizes hígítóval keverik.

A jelen találmány összetételeinek dózisa az étkezések között vagy a táplálékkal bevehető, és a gyomorsav szekréció elégtelenségben szenvedő idősebb embereknél is alkalmazhatják.

A jelen találmány összetételei terápiás vagy megelőző kezelésekre használhatók és ezek a jelen találmány további tárgyköréit jelentik. Ebből a szempontból a jelen találmány ezen tárgyköré a vitaminhiánnyal (például beri-beri, nyctalopia, megaloblasztos haemopoiesis, vészes vérszegénység, hipoprotrombikus anémia, pellagra, sprue, skorbut, angolkór) társuló állapotok leküzdésére a humán vagy nem humán emlős kezeléséhez eljárást biztosít, ahol a szóban forgó eljárás a szóban forgó szubjektumba a jelen találmány szerinti összetétel vagy kiegészítő orális beadását foglalja magában, szabadon megválaszthatóan a fiziológiásan tolerálható vizes folyadékkal történt hígítását követően.

A szakirodalomban jártas szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a jelen találmány összetételei, folyamatai és eljárásai kiterjeszthetők további táplálékkiegészítők kiszereléséhez. Például a jelen találmány összetételei több ásványi anyagot együttesen tartalmazó multiminerálos összetételekbe kiszerelhetők, melyek multivitamin és ásványi összetételekkel kombinálhatók. Így a jelen találmány előnyben részesített megvalósítási formájában többféle ásványi anyagot tartalmaz, mint például cinket, vasat, kalciumot, jódot, magnéziumot és foszfor vegyületeket. Előnyösen az ásványi anyagok szervetlen vagy szerves sók formájában fordulnak elő az összetétel vizes fázisában, mint például kalcium-laktát, cink-szulfát, kálium-jodid, vas-szulfát és/vagy magnézium-karbonát. A megfelelő vegyületek a szakirodalomban jól ismertek.

Előnyösen a vizes fázisban a vitaminok oxidációjának megelőzésére az ásványi anyagok megfelelő keláló szerekkel komplexet alkotnak, mint például aminopolikarboxilsavakkal (például EDTA vagy DTPA). Az oldható ásványi sók a pirofoszfáttal ekvimoláris koncentrációban a pirofoszfát komplexek kialakításához használhatók.

Az ásványi anyagok szabadon megválaszthatóan 15-500 % RDA-t, előnyösen 80-120 % RDA-t jelenthetnek, ahogy azt az előírások megadják (Council Directive (supra)).

Kalcium: 800 mg

Foszfor: 800 mg

Vas:	14 mg
Magnézium:	300 mg
Cink:	15 mg
Jód:	150 µg
Réz:	2 mg
Mangán:	1 mg
Króm:	50 µg
Szelén:	40 µg
Molibdén:	150 µg

A jelen találmány egy további tárgyköre a jelen találmány szerinti emulzió összetétel helyreállításához gondoskodik készletről. Ebből a szempontból a jelen találmány által biztosított készlet egy első tárolóból, mely fiziológiásan elfogadható vizes folyadékot, például vizet vagy vizes oldatot tartalmaz, és egy második tárolóból áll, mely a jelen találmány szerinti koncentrátumot tartalmazza, például emulzió koncentrátumot.

A jelen találmány készletei mérő és/vagy keverő edényt is tartalmazhatnak.

Az első tartó lényegében vitamin és/vagy ásványi anyag és/vagy nem vitamin gyógyszer mentes lehet. Alternatívaként oldott vagy diszpergált vitaminokat és/vagy ásványi anyagokat tartalmazhat. Előnyösen az első tartó steril vizet, szabadon megválaszthatóan vitaminokat, ásványi anyagokat, ízesítőket, édesítőket, stb. tartalmaz oldott állapotban.

A jelen találmány egy további előnyben részesített megvalósítási formájában a nem vitamin lipofil gyógyszer az emulzió olajos fázisában lehet és/vagy a hidrofil nem vitamin gyógyszer az emulzió vizes fázisában szerepelhet, lipofil és/vagy hidrofil vitaminokkal vagy azok nélkül.

Ebből a szempontból a jelen találmány emulzió gyógyszerészeti összetételről gondoskodik, mely nem folyamatos olajos fázisa ehető olajat, szabadon megválaszthatóan ebben oldott vagy diszpergált nem vitamin gyógyszer vegyületeket, előnyösen lipofil nem vitamin gyógyszer vegyületet, vagy összetett keveréket foglal magában, míg folyamatos vizes fázisa gélképző szert és dúsítót (például guar és/vagy szentjánoskenyérfa gumit), valamint emulgeáló szert (melyet előnyösen az ehető foszfolipidek és a zsírsav-észterek közül választunk ki), és szabadon megválaszthatóan hidrofil nem vitamin gyógyszervegyületet vagy összetett keveréket tartalmaz.

A lipofil nem vitamin gyógyszervegyület prezentációja vagy kisserelése ebben az emulziós technológiában azért lehet előnyös, mert növelheti a nem vitamint gyógyszer, különösen a vízben gyengén oldódó gyógyszer biológiai hozzáférhetőségét, különösen az orális biológiai hozzáférhetőségét, mivel a prezentáció könnyen abszorbeálódó, mint például oldva és/vagy szolubilizált, formában fordul elő. A bélrendszerből a lipofil nem vitamin gyógyszer általában a portális véren vagy a nyirokkeringésen keresztül abszorbeálódhat. A limfatikus abszorpció azért lehetséges, mivel a zsírsavak és az epesavak emésztéskor jelen

vannak. A lipofil nem vitamin gyógyszer anyagok a zsírsav/epe-sav micelláris fázissal kapcsolatosan abszorbeálódhatnak, és ezért a kilomikronok képzésével együtt járnak, melyek a nyirokkerin-gésbe kerülnek. A zsír globulák nyirokkeringésbe történő abszorpcióján keresztül a nem vitamin gyógyszerek nem mennek át semmilyen átmeneti oldódási állapoton, mely gyakran a sebesség-meghatározó lépés a rosszul oldódó és lipofil nem vitamin gyógyszerek esetében.

A gyógyszerek biológiai hozzáférhetősége, melyek a bélrend-szerben vagy a májban az anyagcsere első lépéseit elszenvedik, növelhető, mivel a nyirokkeringésben abszorbeálódnak. Egy to-vábbi előny annak köszönhető, hogy az elősegített abszorpció az abszorpciós sebesség növekedésével jár, és ezért a klinikai hatás gyorsabban megkezdődhet. Továbbá a nem vitamin gyógyszer anyagok beépülése az emulzió lipid fázisába a gyógyszer moleku-lát megvédheti a gyomor savas környezetétől, és ezzel a gyomor-nedvben a gyógyszer lebomlása megelőzhető, ami végül a megnö-vekedett biológiai hozzáféréshez vezet.

Ahogy azt itt használjuk, a vegyület szakkifejezés az alap-vető tápanyagokat és azok biológiai előanyagait, azaz a vitaminokat, triglicerideket és így tovább nem tartalmazza.

Például a diszperz fázis lipofil nem vitamin gyógyszerjelöltjei és a vizes fázis hidrofil nem vitamin gyógyszerjelöltjei perorális beadáshoz a következők: fájdalomcsillapítók, mint például szinte-tikus opioidok (például fentanil, alentanyl, sufentanil) és nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (például naproxen, penilbu-

tazon, acetilszalícilsav). A görcsoldók vizes készíretei, mint például karbamazepin, fenitoin és benzodiazepinek (például diazepam, clonazepam, midazolam, és nitrazepam), adrenergikumok (például loratadin és pszeudoefedrin, acrivastine és pseudoephedrine) expectoransok/mukolitikumok (például bromhexin, ammónium-klorid, acetil-cisztein, karbocisztein, cocillana, creosote, domidol, guiaphenesin, senega gyökér, terpin hidrát), köhögésgátlók (például codein, dextromethorphan, noscapin, ethylmorphine, acetyldihydrocodeine, benzonatate, chlophedianol, clobutinol, dimemorfan, drotebanol, levopropoxyphene, morclofone, thebacon, ziperprol), antihisztaminok (például acrivastin, cetirizin, ebastine, dexchlorpheniramin, dextbromopheniramin, flunarizine, pizotifen, trimethobenzamide), anti-infektivumok, beleértve az antibiotikumokat, mint például a penicillinek, cephalosporinok, béta-laktám antibiotikumok, aminoglükozidok, tetraciklinek, chloramphenicol, makrolidok, clindamycin, spectinomycin, polymyxin B, colistin, vancomycin, bacitracin, isoniacid, rifampin, ethambutol, streptomycin, pyrazinamide, ethionamide, cycloserine és aminoszalícilsav, nem-opioid érzéstelenítők (például paracetamol, acetilszalícilsav, ibuprofen) szintén értékesek, különösen a gyerekek és az idősök kezelésében. Több biológiailag aktív lipofil és/vagy vízben rosszul oldódó anyag abszorpciója az emulziós technológiával javítható. Az ilyen anyagok példái a következők: kortikoszteroidok (például hidrokortizon, prednizon, prednizolon), androgének (például tesztoszteron, nandrolon),

progesztogének (például progeszteron, norethisterone, danazol), ösztrogének (például megastol, ethinyloestradiol, mestranol), a Parkinson-féle betegség gyógyszerei (például levodopa, carbidopa), görcsoldók (például carbamazepine, phenytoin), antifungális szerek (például griseofulvin, clotrimazole), antibakteriális anyagok (például nitrofurantoin, sulphapyridine, tetracycline, ceftriaxane), antivirális anyagok (például zidovudine), triciklikus antidepresszánsok (például imipramine, amitriptyline) immunszuppresszánsok (például ciklosporin A, dihidrociklosporin D), antineoplasztikus szerek (például 5-fluorouracil, klorambucil, merkaptopurin, fenretinid), antimaláriás szerek (például halofantrine), értágítók (például cyclandelate), szorongást oldó szerek (például gepiron), antihisztaminok (például repirinast, cinnarizin, fexofenadine), lipidszabályozó szerek (például probucol), véralvadás gátló szerek (például dicuomarol), béta-blokkolók (például propranolol), terápiás vitaminok (például menatetrenon), vérnyomásgátló szerek (például felodipin, nifedipin, penclomedin), protozoák elleni szerek (például atovaquone), diuretikumok (például spironolactone), opioid agonisták (például oxycodone), antidepresszánsok (például vanoxerine), antidiabetikus szerek (például glibenclamide).

Az előnyben részesített lipofil gyógyszerek jelöltek a következők: Probucol, Diazepam, Danazol, Halofantrine és Cyclosporin A.

A gyomor savasságát szabályozó szerek és a peptikus fekélyek kezelését biztosító szerek, mint például cimetidine, ranitidi-

ne, famotidine, omeprazole és lansoprazole szintén a jelen találmány összetételeiben megfelelnek.

A kombinációs termékek könnyen kisserelhetők, amennyiben a lipofil nem vitamin gyógyszer a diszperziós fázisban található, míg a hidrofil nem vitamin gyógyszer a folyamatos vizes fázisban van feloldva. A köhögés és megfázás elleni kisserelések tipikusan kombinációs termékek, melyben a köhögést szuppresszálo anyagot egy vagy két fájdalomcsillapítóval kombinálják.

Az előnyben részesített köhögés és megfázás elleni gyógyszerjelöltek a következők: dextomethorphan, bromhexin és acetilcisztein. A dózis térfogat flexibilitása miatt a gyógyszerek magas dózisa adható, egyetlen dózis akár 10 ml is lehet. A lehetséges dózisok a lipofil nem vitamin gyógyszereknél a diszperz fázis oldékonyságától függnnek, de akár 500 mg is lehet azokban az esetekben, ahol a gyógyszer maga folyékony lipid. Tipikusan a lipofil gyógyszer szubmikrogrammos mennyiségtől 100 mg-ig terjedhet. A folyamatos fázisban lévő hidrofil nem vitamin gyógyszer tartalom hasonlóan függ a vízben való oldékonyságától, de az aktív dózis magasabb mennyiségeinél nagyobb lehet.

Speciális emulziós rendszerek, mint például többszörös emulziók szintén kisserelhetők. Ahogy azt az előzőekben megvittuk, a víz-az-olajban-a-vízben emulzió (w/o/w) akkor felelnek meg, ha az aktív alkotórészek részére hatásos védelmet biztosítanak. A peptid hormonok, mint például az inzulin, egy ilyen példát jelentenek, amikor a hormont a proteolitikus

enzimektől meg kell védeni a gasztrointesztinális rendszerben az abszorpció alatt.

Ebből a szempontból a jelen találmány a jelen találmány szerinti gyógyszerészeti emulziót biztosítja, ami legalább egy lipofil és/vagy hidrofil nem vitamin gyógyszert tartalmaz, melyben az emulzió diszperz fázisa fiziológiásan tolerálható szerves, nanométeres mérettartományú vegyületet tartalmaz, (például 1-1000 nm, előnyösen 5-800 nm, különösen 10-600 nm) az olaj-víz vagy a víz-az-olajban-a vízben emulzió stabilizálásához. A használt szerves vegyület előnyösen nagyobb sűrűségű mint az olajos fázis, és előnyösen még a vizes fázisnál is nagyobb sűrűségű. A megfelelő vegyületek közé a következők tartoznak: kalciumsók, azaz kalcium-karbonát, kalcium-laktát, kalcium-glukonát, kalcium-citrát, kalcium-malát, kalcium-hidroxid és kalcium-foszfát, előnyben részesítjük a kalcium-karbonátot. További megfelelő vegyületeket jelentenek a következők: nátriumsók, magnéziumsók és cinksók. Előnyösen a szerves vegyület a kalcium-karbonát, mely a kereskedelemben nanométeres tartományban beszerezhető. A szerves vegyület, így az olajos fázis sűrűségét növeli, és ha szükséges, akkor olyan mennyiségben használható, ami az olaj-a-vízben emulziók izodenz formájának kialakításához megfelelnek.

A jelen találmányt a következő, nem korlátozó jellegű, példákon keresztül részletesebben bemutatjuk.

1. Példa

A folyékony szirup elkészítése:

Alkotórészek:

Vitamin olaj keverék:

(összesen 6,5 g)

DL- α - tokoferol-acetát	4700 mg
Vitamin A palmitát	539 mg
Kolekalciferol	165 mg
koncentrátum	
Lecitin	500 mg
Közepes láncú (C ₈ -C ₁₂) trigliceridek	596 mg

Vitamin por keverék:

(összesen 10 g)

Nikotinamid	6,3 mg
Tiamin-nitrát	612 mg
Riboflavin	550 mg
Piridoxin-hidroklorid	765 mg
Folsav	45 mg
Szorbit por	1728 mg

Dexpanthenol 2 g

Aszkorbinsav 28 g

Kálium-szorbát: 3,5 g

Szorbit 70 % (nem 3,55 kg

kristályos):

Agar-agar: 4 g

Szorbit por: 54 g

Galaktomannán	17 g
keverék:	
Citromsav-	20 g
monohidrát:	
Narancsolaj:	3,4 g
Lecitin:	0,3 g
Tisztított víz:	2190 g

Az első adag vizet 60 °C-ra melegítettük, melyhez agar-agar adtunk és nagysebességű keverővel diszpergáltuk. A keveréket 95 °C-ra melegítettük a folyékony agar-agar kialakítása érdekében (A folyadék). Az (A) folyadékot gélesedési pontja felett tartottuk (28-35 °C-on, például 50 °C-on). A második adag vizet 70 °C-ra melegítettük. A 65:35 arányú szentjánoskenyérfa gumi:guar gumi keveréket hozzáadtuk és nagysebességű keverővel diszpergáltuk, így megkaptuk a (B) folyadékot. A (B) folyadékot az (A) folyadék gélesedési pontja felett tartottuk (például 50 °C-on). A (B) folyadék egy részét, 5-10 %-át eltávolítottuk és körülbelül 30 °C-ra hűtöttük, és az emulgeáláshoz, a megfelelő szintű viszkozitás elérésére, vízzel hígítottuk. Eredményül megkaptuk a (C) folyadékot. A (B) folyadék többi részét az (A) folyadékkal kombináltuk és az eredményül kapott folyadékot (D) a gélesedési pontja feletti hőmérsékleten tartottuk, például 50 °C-on. A folyadék szorbitot hozzáadtuk és a hőmérsékletet fokozatosan 30-35 °C-ra csökkentettük. A dexpanthenolt vízfürdőn óvatosan melegítettük,

így könnyen hozzáadható a fő folyadékhoz (D-hez). A lecitint hozzáadtuk a DL- α -tokoferol-acetáthoz, és a lecitin feloldásához 50 °C-ra melegítettük, majd körülbelül 30 °C-ra lehűtöttük. A lipofil vitaminokat (például A vitamin, D vitamin, béta-karotin és K vitamin) hozzáadtuk, így megkaptuk az (F) folyadékot. Az (E) oldatot a (C) folyadékhoz lassan hozzáadtuk, miközben a pre-emulzió kialakítása érdekében erőteljesen kevertük. Majd ezek után az (F) folyadékba kevertük szintén erőteljesen (azaz Diax 600 diszperziós készülék 20G szárral). Eredményül megkaptuk a pre-emulziót (G). A vitamin porkeveréket (azaz nikotinamid, tiamin-mononitrát, riboflavin, piridoxin-hidroklorid, folsav és szorbit) az aszkorbinsavval és a citromsav monohidráttal együtt egy adag vízben összekevertük nagyintenzitású diszperziós szárú keverővel, így megkaptuk a (H) folyadékot. A fő (D) folyadékot körülbelül 25 °C-ra lehűtöttük, és a (G) és a (H) folyadékot hozzáadtuk. Az elegyet 2 percig nagyintenzitású keverővel, diszperziós szárral, kevertük, figyelemmel a levegő bekeverésének elkerülésére. Az eredményül kapott elegyet flakonokba töltöttük és szabadon megválaszthatóan nitrogén alatt lezártuk.

A vitamin emulzió homogén és simán folyó sárgás vagy narancs színű szirup friss citrom ízzel. A szirup pH-ja 3,0-3,6, viszkozitása 20 °C-on 300-1000 és sűrűsége 1,16-1,23 g/ml (20 °C-on). Az olajos cseppek többségének átmérője az emulzióban 2-5 μm .

A vitamin emulzió viszkozitási tulajdonságának vizsgálatát stressz készülékkel végeztük (DSR200, Rheometric Scientific). Az

első vizsgálat tixotróp kör tesztet tartalmazott, ahol a mintát felvitele után 10 percig állni hagytuk. Majd óramutató járásával megegyezően a felső rögzítőn keresztül forgattuk, a stresszt fokozatosan nulláról 40 Pa-ra emelve (10 perc alatt) és ezek után ismét nullára csökkentve szintén 10 perc alatt. Egy 40 perces nyugalmi időszak után ugyanezt a sorrendet az óramutató járásával ellentétesen is megismételtük.

A második vizsgálat lépéses stressz, ahol a stressz lépéseit programoztuk, először növekvő, majd csökkenő sorrendben. Mindegyik stresszt egy megadott időtartamig állandón tartottuk. A stresszeket 0,06-40 Pa tartományban fokozatosan növeltük, majd lépésenként csökkentettük.

A vizsgálatok eredményeiből arra következtethetünk, hogy az óramutató járásával egyező és ellentétes irányú ismételhetség igen jó. Csak csekély hiszterézis látható a növekvő és a csökkenő szakaszban a legkisebb stressz értékeknél. Ezért a minták tixotróp viselkedése csak alacsony stressz szinteknél jut kifejezésre. Magasabb stressz értékeknél (30 Pa felett) a folyadék struktúrája megsemmisül. A mintáknál a jellemző nyíró hígulás nyilvánvaló.

A két vizsgálat eredményeiből azt láthatjuk, hogy ha az alkalmazott stressz kisebb mint 0,8 Pa (vagy az arány kevesebb mint $1/s^{-1}$), akkor a rotációs sebesség összevissza fluktuál, ami arra utal, hogy nyíróerő hatására a mintában a strukturális változások történnek.

Alacsony nyírási stressznél a reológiai jellemzés tixotrópiát vagy időfüggő viszkozitás csökkenést mutatott, ami visszafordítható. Más szavakkal az emulzió gél-szol-gél tulajdonságokat mutat. A második vizsgálat azt mutatta, hogy kis stressz szint mellett strukturális átrendeződés és kitermelés változás történik.

Ezek a megfigyelések magyarázatot adnak az emulziók kiváló fizikai stabilitására, valamint az alacsony nyírási stressz szinten a tixotrópiára (például az emulzió önthető miután a flaskát gyengén megráztuk).

2. Példa

Kémiai stabilitás:

A folyadék multivitamin termék kémiai stabilitásának vizsgálatait elvégeztük. A terméket az 1. példában közzétett eljárás alapján gyártottuk. Két adagot készítettünk és ezeket stabilitási vizsgálatnak vetettük alá. A következő mintavételi időket használtuk: 20°C/környezeti hőmérsékleten, 0, 3, 6, 12 és 18 hónap (relatív páratartalom = RH):

A két termék vitamin tartalmának vizsgálatával a következő eredményeket kaptuk 18 hónapos környezeti hőmérsékleten történő tárolás után 20 °C-on/környezeti RH-n:

Vitamin	Dekla- rált	Többlet	Nomi- nális	Kezdeti	Vissza- nyerés	18 hónap	Lebom- lott
Retinol (µg/ 10 ml)	500	10%	550	623, 628	113%	518, 525	16%

Kolekalciferol	7,5	10%	8,25	8,0,	97,6%	7,3,	10%
(µg/10 ml)				8,1		7,3	
D- α-tokoferol	6,0	5%	6,30	6,2,	99,2%	6,1,	2%
(mg/10 ml)				6,3		6,2	
Nikotinamid	12	5%	12,6	12,2,	97,2%	11,6,	4%
(mg/10 ml)				12,3		11,9	
Tiamin	0,9	10%	0,99	0,96,	97,5%	0,88,	8%
(mg/10 ml)				0,97		0,89	
Riboflavin	1,0	10%	1,10	1,05,	95,9%	1,08,	+2%
(mg/10 ml)				1,06		1,09	
Pantoténsav	4,0	10%	4,40	4,3,	98,9%	3,6,	16%
(mg/10 ml)				4,4		3,6	
Aszkorbinsav	45	25%	56,3	54,4,	97,4%	42,8,	20%
(mg/10 ml)				55,3		43,6	
Piridoxin	1,2	5%	1,26	1,21,	96,4%	1,25,	+2%
(mg/10 ml)				1,22		1,24	
Folsav	75	20%	90,0	92,1,	102,4%	71,4,	21%
(µg/10 ml)				92,2		72,5	

A retinol analízisnél a kezdő érték valamivel nagyobb, mivel a nyersanyagban a nominális érték 106 %.

A termékeket a következő szempontokból vizsgálatuk: vitamin tartalom, íz, állag, pH, teljes élőszám, *E. coli* vizsgálat, az antimikrobiális megőrzés hatékonysága, kálium-szorbát tartalom, viszkozitás, sűrűség és mikroszkópos kép (a diszperz fázis cseppecskéinek mérete).

A két készítmény kezdő analízise vitamin tartalomra nézve igen közel volt a nominális értékhez, ami arra utal, hogy az előállítás folyamat során a vitamin aktivitás csökkenése nem mutatható ki.

A vitamintartalom alsó határa ennél a terméknel a deklarált mennyiség 90 %-a. Látható, hogy az összes vitamin a határokon belül található, ami arra utal, hogy a választott vitamin többlet elegendő 18 hónapig 20 °C-on és környezeti relatív páratartalom mellett végzett tárolás kivédéséhez.

A 18 hónapos inkubálás után az összes többi fizikai, mikrobiológiai és érzékszervi követelmények az előírásoknak megfeleltek.

3. Példa

Fizikai stabilitás:

Stabilitási vizsgálatokat végeztünk a folyadék multivitamin összetételek fizikai stabilitásának megállapítására. A 2. példában leírt két adagot további két új adaggal hasonlítottuk össze. A négy terméket az eredeti csomagolásban értékeltük, mely 500 ml-es polietilén-tereftaláttal és feketén színezett flaskákat jelentett.

A korábban készített adagokat 25 °C-on tároltuk 60 % relatív páratartalom mellett.

Az emulzió átlag olajcsepp méretét és homogenitását Zeiss mikroszkóppal vizsgáltuk (Axioskop, 40-szeres nagyítással).

Az emulziók képeit Olympus DP 10 digitális kamerával vet-tük fel, és a cseppecskék méretét Olympus DP programmal érté-keltük.

Az emulzió homogenitásának vizsgálatakor a következőket hajtottuk végre.

Mindegyik flaska folyadék tartalmát 50-szer 10 ml-es egy-ségben kiöntöttük. A flaskákat a 10 ml egyedi dózisok szétosztá-sa előtt nem ráztuk fel, ami bármely emulzió inhomogenitásának kimutatása szempontjából a legkihívóbb helyzetet jelenti. Az eredményeket az alábbiakban mutatjuk be.

A mintákat mikroszkóppal vizsgáltuk, mindegyik flaska fel-ső, középső és első részén. Minden egyes mikroszkópos tárgyle-mezen két mérést végeztünk, és a $0,5\text{ }\mu\text{m}$ -nél nagyobb olajcsep-pek számát és átmérőjét feljegyeztük.

Az egyes flaskák 10 ml-es mintáit a csőrös pohárban felszíni olajos film kialakulására nézve szemmel is megvizsgáltuk. Egyiken sem találtunk olaj-filmet. Az összes minta homogénnek mutatkozott.

Az emulziók mind a négy adagból könnyen darabosság nél-kül önthetők.

Az átlag olajcsepp méret vagy a cseppszám tekintetében a minták nem mutattak semmilyen eltérést, ezek függetlenek a mintavétel helyétől, tehát a flaska aljáról, közepéről és tetejéről vett minták esetében szegregáció nem lépet fel.

A négy adagnál az átlag olajcsepp méretek $3,1\text{-}6,2\text{ }\mu\text{m}$ tartományba estek. Az átlag olajcsepp méret tekintetében az

újonnan és a stabilitási vizsgálatban használt adagok között nem találtunk eltérést.

Az emulziók krémesedését, vagy a fázisok elválását a vizsgált minták egyikében sem figyelhettük meg, és ebből a szempontból az újonnan és a stabilitási vizsgálatban (25 °C-on, 60 % relatív páratartalom) használt adagok között nem találtunk eltérést.

Ez biztosítja, hogy a termék nem folyamatos fázisában elhelyezkedő lipofil vitaminok szempontjából homogén.

4. Példa:

5000 ml folyékony multivitamin és ásványi anyag szirup előállítása:

Összetétel

Vitamin olaj keverék:	17,5 g
DL- α - tokoferol-acetát:	9600 mg
A Vitamin palmitát:	950 mg
Kolekalciferol koncentrátum:	540 mg
Betacaroten 20 %	1500 mg
Betacaroten 30 %	3125 mg
Lecitin:	752 mg
Vitamin por keverék:	34,84 g
Nikotinamid:	19,2 g
Tiamin-nitrát:	1,60 g
Riboflavin:	1,32 g
Piridoxin-hidroklorid:	1,06 g

Folsav:	303 mg
Cianokobalamin 0,1%:	11,20 g
Biotin	109 mg
Dexpanthenol:	9,54 g
Aszkorbinsav:	14 g
Nátrium-aszkorbát:	47,03 g
Vas-szulfát:	52,34 g
Cink-szulfát:	36,88 g
Kálium-jodid:	123 mg
Dinátrium-pirofoszfát:	74,06 g
Agar-agar:	4,13 g
Galaktomannán keverék:	17,34 g
Kálium-szorbát:	7,50 g
Barackíz:	5,70 g
Fruktóz:	55 g
Invertcukor:	3350 g
Tisztított víz:	2274 g.

A gyártási eljárás az 1. példában leírtakhoz hasonló, azzal az eltéréssel, hogy ásványi anyagokat tartalmaz. A dinátrium-pirofoszfátot egy adag vízben feloldottuk és a 40-45 °C-on a fő oldathoz hozzáadtuk. A vas-szulfát, a cink-szulfát és a kálium-jodid sókat a fő oldathoz akkor adtuk hozzá, amikor a hőmérséklet 40 °C alá esett.

A di-nátrium-pirofoszfát az ásványi anyagok komplexképzője. Ez a fém utóízt minimalizálja és az oldatban a labilis vitaminok katalitikus hatásokkal történő lebomlását megakadályozza.

A vitamin és az ásványi szirup friss barack ízű, viszkozitása 400-1200 cp 20 °C-on, sűrűsége 1,19-1,23 g/cm³ és pH-ja 3,0-3,5.

Az emulziók adagjait a 2. példában közzétett stabilitási vizsgálatnak vetettük alá, melynek eredményeit a következő táblázatban ismertetjük.

A két adag vizsgálatkor következő eredményeket kaptuk a vitamin tartalmat tekintve 18 hónap után (20 °C-on/környezeti RH-n).

Vitamin	Dekla- rált	Több- let	Nomi- nális	Kez- deti	Vissza- nyerés	18 hónap	Lebom- lott
Retinol(E/5 ml)	1500	30%	1950	2145, 2145	110,0%	1869, 1862	13%
Betacaroten (NE/5ml)	1500	30%	1950	2172, 2148	110,8%	2315, 2279	+6,3%
Kolekalcifero l (NE/5ml)	400	35%	540	502, 494	92,2%	519, 502	+2,5%
D-α- tokoferol (NE/5ml)	10	20%	12	12,5, 12,4	103,8%	12,0, 11,9	4,0%
Nikotinamid (mg/5ml)	16	20%	19,2	19,5, 19,2	100,8%	18,5, 18,4	4,7%
Tiamin (mg/5ml)	1,0	30%	1,3	1,27, 1,25	96,9%	1,16, 1,16	7,9%
Riboflavin	1,2	10%	1,32	1,25,	93,9%	1,19,	4,0%

(mg/5ml)				1,23		1,19	
Pantoténsav	6,0	70%	10,2	10,4,	101,5%	9,2,	11,1%
(mg/5ml)				10,3		9,2	
Aszkorbinsav	35	60%	56	53,0,	93,8%	35,7,	32,8%
v (mg/5ml)				52,0		34,9	
Piridoxin	0,8	10%	0,88	0,88,	99,4%	0,89,	+1,1%
(mg/5ml)				0,87		0,88	
Folsav	200	40%	280	276,	96,8%	255,	7,9%
(µg/5ml)				266		244	
Biotin	100	10%	110	109,	102,3%	103,	9,8%
(µg/5ml)				116		100	
Vitamin B ₁₂	4	180%	11,2	11,6,	104,5%	9,7,	16,7%
(µg/5ml)				11,8		9,8	
Jód (µg/5ml)	90	5%	94,5				
Vas (µg/5ml)	10	5%	10,5	10,9,	106,5%	10,6,	0,5%
				10,4		10,6	
Cink	8	5%	8,4	8,2,	102,5%	8,4,	1,2%
(mg/5ml)				8,2		8,2	

Ebben a példában az átlag valamivel nagyobb mint az 1. példánál. Ez annak a ténynek tulajdonítható, hogy e termék vitamintartalma az alsó határon volt, a deklarált 100 %-on. Látható, hogy az összes vitamin e határon belül található, ami azt mutatja, hogy a vitaminok választott többletmennyiségei elegendők 18 hónapig 20 °C-on és környezeti relatív páratartalom mellett végzett inkubáláskor.

Valóban az összes vitamin többletmennyiségei az 1. példában választott szintekre csökkenthetők. Kivételt képez a C vitamin, mivel többletmennyisége 60 % kell hogy legyen, ezzel elérhető, hogy az időtartam végére a deklarált 100 % jelen legyen a 20 °C-on, környezeti páratartalom mellett végzett tárolás után. A B₁₂ vitamin esetében 20 % többlet elegendő ahhoz, hogy az önéletidő alatt (18 hónap) a deklarált mennyiség biztosítva legyen.

Az összes többi fizikai, mikrobiológiai és érzékszervi követelmények az előírásoknak megfeleltek a 18 hónapos inkubálás után.

5., 6., 7., 8. és 9. példák:

Az emulgeálószer változtatása:

Az 1. példában körvonalazottaknak megfelelő előállítási eljárást követtük. A kiindulási viszkozitást, az átlagos olajcsepp méretet és az állagot jegyeztük fel.

A kissereléseket 200 ml amber-üveg edényekben és tiszta üveg vizsgálati csövekben diszpergáltuk és lezártuk. Az edényeket és a vizsgálati csöveket a következő körülményeknek tettük ki: 1) 7 °C-os (környezeti páratartalom) hűtőszekrénybe; 2) 25°C és 60 % RH; és 3) 30°C és 60 % RH.

A vizsgálati csöveknél a diszpergált fázis bármely krémeseződését vagy egyesülését 30 nap után megfigyeltük. A mintákat a szinergizmusra nézve is levizsgáltuk. A szinergizmus egy olyan jelenség, mely gélesedést okozó anyagot tartalmazó folyadék ki-

szerelésekben léphet fel. Úgy gondolják, hogy ez a polimer hálózatban bekövetkező változásoknak köszönhető, mely a gél zsugorodását okozza, és eredményeként tiszta vizes fázis fejlődik ki, mely a stabilizáló gélképző és dúsító szerektől mentes. A normális homogén állaghoz képest szinergikusa változást mutató mintákat gyengén megráztuk vagy az edényt vertikálisan mozgattuk.

A megfigyeléseket a vizsgálati csövek digitális képeivel dokumentáltuk, szabályozott fényviszonyok között szekrényben készített felvételekkel.

Az öt kísérletet különböző emulgeáló szerekkel hajtottuk végre. Ezek a következők: Lutrol® F68 vagy Poloxamer 188 (BASF®), Polysorbate 80 (Dr. W. Kolb AG-től), Pemulen, mely egy poliakrilsav polimer (BFGoodrich Speciality Chemicals), Tefose 1500, ami egy PEG-6 sztearát (Gattefosse) és Plurol stearique WL 1009, ami egy poligliceril-6-disztearát (Gattefosse).

Az emulgeáló szert az olajos és a vizes fázisok között eloszlattuk a diszperziós és emulgeáló folyamatok könnyítésére. Az emulgeáló szer 100 mg-ját az 5., 6., 8. és 9. példánál a vizes fázisba diszpergáltuk és a 7. példa vizes fázisához pedig 50 mg-ot adtunk. Az összetételeket és az analitikai eredményeket az alábbiakban ismertetjük.

Alkotórész	5	6	7	8	9
Vitamin	olaj				
keverék:					

DL- α -tokoferol- acetát	2,82 g	2,82 g	2,82 g	2,82 g	2,82 g
A Vitamin palmitát	324 mg	324 mg	324 mg	324 mg	324 mg
Kolekalciferol koncentrátum	99 mg	99 mg	99 mg	99 mg	99 mg
Közepes láncú trigliceridek	360 mg	360 mg	360 mg	360 mg	360 mg
Narancsolaj	2,07 g	2,07 g	2,07 g	2,07 g	2,07 g
Betacaroten szuszp. 30%	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg
Poliszorbát 80	340 mg				
Poloxamer 188		340 mg			
Pemulen TR 2			98 mg		
Plurol stearique				340 mg	
Tefose 1500					340 mg
Vitamin por keverék: 6,0g					
Nikotinamid	3,78 g	3,78 g	3,78 g	3,78 g	3,78 g
Piridoxin-hid- roklorid	459 mg	459 mg	459 mg	459 mg	459 mg
Tiamin-nitrát	367 mg	367 mg	367 mg	367 mg	367 mg
Riboflavin	330 mg	330 mg	330 mg	330 mg	330 mg
Folsav	29 mg	29 mg	29 mg	29 mg	29 mg
Szorbit por	1,04 g	1,04 g	1,04 g	1,04 g	1,04 g
Despanthenol	1,236 g	1,236 g	1,236 g	1,236 g	1,236 g

Aszkorbinsav	16,89 g	16,89 g	16,89 g	16,89 g	16,89 g
Poliszorbát	2,1 g	2,1 g	2,1 g	2,1 g	2,1 g
Szorbit 70% nem kristályos	2,13 kg	2,13 kg	2,13 kg	2,13 kg	2,13 kg
Agar	2,44 g	2,44 g	2,44 g	2,44 g	2,44 g
Galaktomannán keverék	10,44 g	10,44 g	10,44 g	10,44 g	10,44 g
Szorbit por	33,6 g	33,6 g	33,6 g	33,6 g	33,6 g
Citromsav monohidrát	12,18 g	12,18 g	12,18 g	12,18 g	12,18 g
Tisztított víz	3000	3000 ml	3000 ml	3000 ml	3000
(ig):	ml				ml
Viszkozitás (mPa)	892	1050	1050	964	968
Átlag olajcsepp méret (µm)	2,7	3,2	4,2	3,2	1,9
Átlag olajcsepp méret (µm)	3,8	3,2	4,1	3,0	3,7
30 nap					

Az eredményekből látható, hogy az összes adag diszpergált fázisa kielégítően alacsony átlagos részecske mérettel rendelkezik (1-5 µm-es tartományban).

Az 5-9. példák mindegyike azt mutatta, hogy az összes hőmérsékleten 30 nap után a stabilitás kielégítő. Az átlag olajcsepp

átmérő változatlan maradt, és krémhatásra vagy szinergista hatásra a vizsgálati csövek egyikében sem találtunk bizonyítékot.

A 10., 11., 12. és 13. Példák

A gélképző szerek változtatása:

Az 1. példában körvonalazottaknak megfelelő előállítási eljárást követtük. A kiindulási viszkozitást, az átlagos olajcsepp méretet és az állagot jegyeztük fel.

A kiszerezéseket 200 ml borostyán-üveg edényekben és tiszta üveg vizsgálati csövekben diszpergáltuk és lezártuk. Az edényeket és a vizsgálati csöveket a következő körülményeknek tettük ki: 1) 7 °C-os (környezeti páratartalom) hűtőszekrénybe; 2) 25°C és 60 % RH; és 3) 30°C és 60 % RH.

A vizsgálati csöveknél a diszpergált fázis bármely krémeseződését vagy egyesülését 30 nap után megfigyeltük. A mintákat a szinergizmusra nézve is levizsgáltuk. A szinergizmus egy olyan jelenség, mely gélesedést okozó anyagot tartalmazó folyadék kiszerezésekben léphet fel. Úgy gondolják, hogy ez a polimer hálózatban bekövetkező változásoknak köszönhető, mely a gél zsugorodását okozza, és eredményeként tiszta vizes fázis fejlődik ki, mely a stabilizáló gélképző és dúsító szerektől mentes. A normális homogén állaghoz képest szinergista változást mutató mintákat gyengén megráztuk vagy az edényt vertikálisan mozgattuk.

A megfigyeléseket a vizsgálati csövek digitális képeivel dokumentáltuk, szabályozott fényviszonyok között szekrényben készített felvételekkel.

A négy kísérletet különböző gélképző szerekkel hajtottuk végre, miközben dúsítószerként galaktomannán gumit használtunk. A használt gélképző szerek a következők: Gelcarin DG 3252, mely iota-carrageenan (FMC Biopolymer), Protanal LF 120M, mely nátriumalginát típusú (FMC Biopolymer), Genu pektin LM-5 CS, ami egy kissé észterezett pektin (CP Kelco), és Kelcogel LT 100, ami nagy aciltartalmú gellángumi típus anyag (The NutraSweet Kelco Company). Minden példában 100 mg emulgeáló szert diszpergáltunk a vizes fázisba.

A gélképző szer feloldásakor és a szabályozott gélesedés elősegítéséhez a következő módosításokat tettük. A gélképzési folyamat elősegítésére a 10-12. példában kis mennyiségű kalciumiont (0,5-1,2 mM Ca^{2+}) adtunk. A gellángumit tartalmazó kissereléseknél erre nem volt szükség.

A Gelcarin DG 3252-t egy adag vízben 70 °C-on feloldottuk. A második adag vizet, mely a dúsítót (galaktomannán), szorbit port, kálium-szorbátot és kalcium-kloridot tartalmazott, elkészítettük és a két oldatot 70 °C felett összekevertük. A szabályozott gélesedési folyamat akkor ment végbe, amikor a folyékony szorbitot hozzáadtuk és a hőmérsékletet a gélesedési hőmérséklet alá csökkentettük (60-70°C) a iota-carrageenan részére.

A Protanal LF 120M-t egy adag vízben szobahőmérsékleten feloldottuk és a fentiekben leírt dúsítót tartalmazó oldattal összekevertük. A szabályozott gélesedési folyamat akkor ment végbe, amikor a folyékony szorbitot hozzáadtuk.

A Genu pectin LM-5 CS egy gyorsan kialakuló alacsony észtertartalmú pektin, mely nagy kalcium reaktivitással rendelkezik. A gélképző szert egy adag vízben kalcium-kloriddal együtt felmelegítettük 90 °C-ra. A dúsító oldatot a fentiekben leírtaknak megfelelően hozzáadtuk, a gélesedési folyamat akkor ment végbe, amikor a folyékony szorbitot hozzáadtuk.

A Kelcogel LT 100 kis mennyiségű mono- vagy divalens ionok jelenlétében gélesedést okoz. A gélesítő szert egy adag vízben 90 °C-ra felmelegítettük és a 10. példában ismertetett dúsítót hozzáadtuk. Egy határozott gélesedési folyamat akkor ment végbe, amikor a folyékony szorbitot hozzáadtuk.

Az összetételek és az analitikai eredmények a következők.

Alkotórészek	10	11	12	13
Vitamin olaj keverék:				
6,05 g				
DL- α - tokoferol-acetát	2,82 g	2,82 g	2,82 g	2,82 g
A Vitamin palmitát	324 mg	324 mg	324 mg	324 mg
Kolekalciferol	99 mg	99 mg	99 mg	99 mg
koncentrátum				
Közepes láncú	360 mg	360 mg	360 mg	360 mg
trigliceridek				
Narancs olaj	2,07 g	2,07 g	2,07 g	2,07 g
Betacaroten szuszp.	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg
30%				
Emultop	240 mg	240 mg	240 mg	240 mg

Vitamin por keverék:

6,0 g

Nikotinamid	3,78 g	3,78 g	3,78 g	3,78 g
Piridoxin-hidroklorid	459 mg	459 mg	459 mg	459 mg
Tiamin-nitrát	367 mg	367 mg	367 mg	367 mg
Riboflavin	330 mg	330 mg	330 mg	330 mg
Folsav	29 mg	29 mg	29 mg	29 mg
Szorbit por	1,04 g	1,04 g	1,04 g	1,04 g
Despanthenol	1,236 g	1,236 g	1,236 g	1,236 g
Aszkorbinsav	16,89 g	16,89 g	16,89 g	16,89 g
Kálium-szorbát	2,1 g	2,1 g	2,1 g	2,11 g
Szorbit 70% nem	2,13 kg	2,13 kg	2,13 kg	2,13 kg

kristályos

Getcarin DG 3252	3,00 g			
Protanal LF 120M		3,00 g		
Genu pectin LM 5 CS			3,00 g	
Kelcogel LT 100				1,5 g
Galaktomannán	10,44 g	10,44 g	10,44 g	10,44 g

keverék

Emultop	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Szorbitol por	33,6 g	33,6 g	33,6 g	33,6 g
Kalcium-klorid-hexahidrát	600 mg	800 mg	300 mg	-
Citromsav	12,18 g	12,18 g	12,18 g	12,18 g
monohidrát				
Tisztított víz (ig):	3000 ml	3000 ml	3000 ml	3000

	ml			
Viszkozitás (mPa)	788	408	392	928
Átlag olajcsepp (μm)	2,9	6,1	3,1	4,3
Átlag olajcsepp (μm)	2,7	6,8	3,4	3,2

30 nap

A 10-13. példák eredményei a különböző gélképző szerekek és galaktomannán dúsítóval kielégítő emulziókat adtak, melyek viszkozitási tartománya 300-1000 mPa és a diszpergált fázis átlag olajcsepp mérete 2-6 μm .

A 10-13. példák mindegyike kielégítő stabilitást mutatott az átlag cseppméret tekintetében. Nem találtunk arra bizonyítékot, hogy a carrageenant és a pektint tartalmazó két készítmény szinergikus vagy krémképző hatást mutatna. A gellángumit tartalmazó kiszerelések mintái 30 °C-on tárolva a szinergizmus jeleit kezdték mutatni. A nátrium-alginátot tartalmazó kiszerelések mintái 25 és 30 °C-on a szinergizmus és a krémesedés jeleit kezdték mutatni. Ez talán annak tulajdonítható, hogy az eredményül kapott inhomogén szemcsés gélnél sikertelen gélesedés lépett fel.

A 14., 15. és 16. példák

A dúsítók változtatása:

Az 1. példában körvonalazottaknak megfelelő előállítási eljárást követtük. A kiindulási viszkozitást, az átlagos olajcsepp méretet és az állagot jegyeztük fel.

A kiszerezéseket 200 ml borostyán-üveg edényekben és tiszta üveg vizsgálati csövekben diszpergáltuk és lezártuk. Az edényeket és a vizsgálati csöveket a következő körülményeknek tettük ki: 1) 7 °C-os (környezeti páratartalom) hűtőszekrénybe; 2) 25°C és 60 % RH; és 3) 30°C és 60 % RH.

A vizsgálati csöveknél a diszpergált fázis bármely krémeseződését vagy egyesülését 30 nap után megfigyeltük. A mintákat a szinergizmusra nézve is levizsgáltuk. A szinergizmus egy olyan jelenség, mely gélesedést okozó anyagot tartalmazó folyadék kiszerezésekben léphet fel. Úgy gondolják, hogy ez a polimer hálózathoz bekövetkező változásoknak köszönhető, mely a gél zsugorodását okozza, és eredményeként tiszta vizes fázis fejlődik ki, mely a stabilizáló gélképző és dúsító szerektől mentes. A normális homogén állaghoz képest szinergikus változást mutató mintákat gyengén megráztuk vagy az edényt vertikálisan mozgattuk.

A megfigyeléseket a vizsgálati csövek digitális képeivel dokumentáltuk, szabályozott fényviszonyok között szekrényben készített felvételekkel.

A három kísérletet különböző dúsító szerekekkel hajtottuk végre. Ezek a következők: Keltrol RD, ami egy xantán gumi (Kelco UK Ltd.), traganth (Agricales Ltd.) és acacia gumi és xantán gumi keveréke. Mindegyik példa vizes fázisában 100 mg emulgeáló szert diszpergáltunk.

Az összetételeket és az analitikai eredményeket az alábbiakban mutatjuk be.

Alkotórészek	14	15	16
Vitamin olaj			
keverék: 6,05 g			
DL- α - tokoferol-	2,82 g	2,82 g	2,82 g
acetát			
A Vitamin	324 mg	324 mg	324 mg
palmitát			
Kolekalciferol	99 mg	99 mg	99 mg
koncentrátum			
Közepes láncú	360 mg	360 mg	360 mg
trigliceridek			
Narancs olaj	2,07 g	2,07 g	2,07 g
Betacamten	140 mg	140 mg	140 mg
szuszp. 30%			
Emultop	240 mg	240 mg	240 mg
Vitamin por			
keverék: 6,0 g			
Nikotmamid	3,78 g	3,78 g	3,78 g
Piridoxin-	459 mg	459 mg	459 mg
hidroklorid			
Tiamid-nitrát	367 mg	367 mg	367 mg
Riboflavin	330 mg	330 mg	330 mg
Folsav	29 mg	29 mg	29 mg
Szorbit por	1,04 g	1,04 g	1,04 g
Despanthenol	1,236 g	1,236 g	1,236 g
Aszkorbinsav	16,89 g	16,89 g	16,89 g

Kálium-szorbát	2,1 g	2,1 g	2,1 g
Szorbit	70% 2,13 kg	2,13 kg	2.13 kg
nem kristályos			
Agar	2,44 g	2,44 g	2,44 g
Keltrol RD	10,44 g		9,00 g
Traganth gumi		7,50 g	
Acacia gumi			3,00 g
Szorbit por	33,6 g	33,6 g	33,6 g
Emultop	100 mg	100 mg	100 mg
Citromsav-	12,18 g	12,18 g	12,18 g
monohidrát			
Tisztított víz (ig):	3000 ml	3000 ml	3000 ml
Viszkozitás	1110 mPa	660 mPa	1110 mPa
(mPa)			
Átlag olajcsepp	2,6	4,5	2,7
(µm)			
Átlag olajcsepp	2,7	3,7	2,6
(µm) 30 nap			

A 14-16. példák mindegyike kielégítő eredményeket mutatott a viszkozitás és az átlag olajcsepp méret tekintetében (600-1100 mPa, illetőleg 2-5 µm).

A 14-16. példák stabilitási eredményei 30 nap után kiváló átlag cseppméret stabilitást mutattak, és krémesedésre vagy szinergizmusra utaló jegyeket egyik hőmérsékleten sem tudtunk megfigyelni.

A 17. és a 18. példák

Az 1. példában körvonalazottaknak megfelelő előállítási eljárást követtük. A kiindulási viszkozitást, az átlagos olajcsepp méretet és az állagot jegyeztük fel.

A kiszerezéseket 200 ml borostyán-üveg edényekben és tiszta üveg vizsgálati csövekben diszpergáltuk és lezártuk. Az edényeket és a vizsgálati csöveket a következő körülményeknek tettük ki: 1) 7 °C-os (környezeti páratartalom) hűtőszekrénybe; 2) 25°C és 60 % RH; és 3) 30°C és 60 % RH.

A vizsgálati csöveknél a diszpergált fázis bármely krémeseződését vagy egyesülését 30 nap után megfigyeltük. A mintákat a szinergizmusra nézve is levizsgáltuk. A szinergizmus egy olyan jelenség, mely gélesedést okozó anyagot tartalmazó folyadék kiszerezésekben léphet fel. Úgy gondolják, hogy ez a polimer hálózatban bekövetkező változásoknak köszönhető, mely a gél zsugorodását okozza, és eredményeként tiszta vizes fázis fejlődik ki, mely a stabilizáló gélképző és dúsító szerektől mentes. A normális homogén állaghoz képest szinergikus változást mutató mintákat gyengén megráztuk vagy az edényt vertikálisan mozgattuk.

A megfigyeléseket a vizsgálati csövek digitális képeivel dokumentáltuk, szabályozott fényviszonyok között szekrényben készített felvételekkel.

Két kísérletet hajtottunk végre, mindegyik lipofil gyógyszert tartalmazott az olajos fázisban 5 illetve 20 %-ban. A kiválasztott példaként szereplő gyógyszer a carbamazepine.

Az összetételeket és az analitikai eredményeket az alábbiakban mutatjuk be.

Alkotórészek	17	18
Karbamazepin	375 mg	1,5 g
Közepes láncú	144 g	576 g
trigliceridek		
Betacaroten szuszp.	1 g	1,5 g
30%		
Potysorbate 80	6 g	24 g
Agar	1,83 g	1,83 g
Kálium-szorbát	2,1 g	2,1 g
Polysorbate 80	500 mg	500 mg
Galactomannán	9,83 g	5,83 g
keverék		
Szorbit 70% nem	2,13 kg	2,13 kg
kristályos		
Szorbit por	33,6 g	33,6 g
Emultop	100 mg	100 mg
Citromsav-monohidrid	12,18 g	12,18 g
Tisztított víz (ig):	3000 ml	3000 ml
Viszkozitás (mPa)	632 mPa	1890 mPa
Átlag olajcsepp méret	5,4	4,4

(μm)

Átlag olajcsepp méret 4,4

4,9

(μm) 30 nap

A 17 és a 18. példák készítményei kielégítő eredményeket mutattak az átlag olajcsepp méret tekintetében. A kisserelés, mely 5 % olajos fázisú, homogén állagot mutatott; és a három vizsgált hőmérsékleten krémesedésre és szinergizmusra utaló jeleket nem tapasztaltunk. Azokban a mintákban, melyek 20 % olajos fázissal rendelkeztek, bizonyos mértékű szinergizmus történt. A megfigyelt szinergizmus az edény gyenge rázásával megszűnt.

A 19., 20. és 21. példák

A folyadék emulziók porlasztva szárítása:

Az (A) folyadék emulzió:

Alkotórészek	mg vagy μg /10 ml
D- α - tokoferol-acetát	11,0 mg
A Vitamin palmitát 1,7 mill NE/g	1,20 mg
Kolekalciferol koncentrátum 1,0 mill NE/g	0,24 mg
Nikotinamid	17,6 mg
Tiamin-nitrát	1,28 mg
Riboflavin	1,32 mg
Piridoxin-hidroklorid	1,32 mg

Cianokobalamin	3,75 mg
Aszkorbinsav	78,0 mg
Dexpanthenol	4,31 mg
Nátrium-benzoát	15,0 mg
Szukróz	6500 mg
Invert szirup 70%	1720 mg
Agar	31,3 mg
Tragantmészga	25,0 mg
Lecitin	1,58 mg
Ground nut olaj	0,98 mg
Citromsav-monohidrát	46,9 mg
Narancs olaj	15,0 mg
Narancs koncentrátum	97,5 mg
Rose hip kivonat	85,0 mg
Maláta kivonat	200 mg
Tisztított víz	4030 mg

A (B) folyadék emulzió

Alkotórészek	mg vagy µg/ 10 ml
D-α-tokoferol-acetát	11,0 mg
A Vitamin palmitát 1,7 mill NE/g	1,20 mg
Kolekalciferol koncentrátum 1,0 mill NE/g	0,24 mg
Nikotinamid	17,6 mg
Tiamin-nitrát	1,28 mg
Riboflavin	1,32 mg

Piridoxin-hidroklorid	1,32 mg
Cianokobalamin	3,75 mg
Aszkorbinsav	78,0 mg
Despanthenol	4,31 mg
Nátrium-benzoát	15,0 mg
Laktóz	2000 mg
Aszpartám	5,5 mg
Agar	31,3 mg
Tragantmészga	25,0 mg
Lecitin	1,58 mg
Ground nut olaj	0,98 mg
Citromsav-monohidrát	46,9 mg
Narancs olaj	15,0 mg
Narancs koncentrátum	97,5 mg
Rose hip kivonat	85,0 mg
Maláta kivonat	200 mg
Tisztított víz	4030 mg

A (C) folyadék emulzió:

Alkotórészek	mg vagy µg
D-α-tokoferol-acetát	9,39 mg
A Vitamin palmitát 1,7 mill NE/g	1,08 mg
Kolekalciferol koncentrátum 1,0 mill NE/g	0,33 mg
Nikotinamid	12,6 mg
Tiamin-nitrát	1,22 mg

Riboflavin	1,10 mg
Piridoxin-hidroklorid	1,53 mg
Folsav	90,0 mg
Aszkorbinsav	56,3 µg
Dexpanthenol	4,12 mg
Kálium-szorbát	7,00 mg
Maltodextrin	1000 mg
Aszpartám	2,5 mg
Agar	8,12 mg
Galaktomannán keverék	34,8 mg
Lecitin	1,60 mg
Közepes láncú trigliceridek	40,6 mg
Narancsolaj	6,90 mg
Tisztított víz	4350 mg

Az (A), (B) és (C) emulziókat az 1. példában leírtaknak megfelelően állítottuk elő.

Az (A), (B) és (C) emulziókat laboratóriumi porlasztva szárítóval (Mobil Minor, Niro NS, Denmark) porlasztva szárítottuk. A porlasztó egyirányú, rotatoros atomizáló, melyben a szárító levegő áramlási sebessége hozzávetőleg 135 kg/óra. A belépő levegő hőmérsékletét 120 °C-on, a kilépő levegő hőmérsékletét 75 °C-on és a forgást 31000 rpm-en tartottuk. A porlasztva szárítás során a szilárd hordozó kristályait az atomizáló zónába juttattuk. Az emulzió koncentrátum porlasztva szárítása után az emulziót környezeti hőmérsékleten tároltuk. A relatív páratartalom mind a

szobában, ahol a porlasztva szárítást végeztük, mind a porlasztóba jutó levegőben olyan alacsony, hogy az emulzió egészen 1 tömeg% víztartalomig kiszárítható.

Az emulziók helyreállításához az (A), (B) és (C) koncentrátumokat körülbelül 4 g tisztított vízben szuszpendáltuk.

A 22., 23. és 24. példák

Az emulziók fagyasztva szárítása:

Az (A), (B) és (C) emulziókat laboratóriumi fagyasztva szárítóban (CD8, Heto, Denmark) szárítottuk. Az emulziókat fiolákba töltöttük (fiolánként 1 ml). A fiolákat a fagyasztva szárító tálcáira helyeztük, és az emulziókat -80 °C-ra lefagyasztottuk, és ezen a hőmérsékleten tartottuk 5 óráig. Az elsődleges szárítást az emulzió 72 óráig 0,04 hPa nyomáson végeztük, a tálca hőmérséklete -55 °C, míg a kondenzáló hőmérséklete -90 °C. A másodlagos szárítást a nyomás 0,1 hPa-ra növelésével és a tálca hőmérséklet 25 °C-ra emelésével végeztük. A másodlagos szárítást 12 óráig végeztük. A fagyasztva szárítást a szárítókamrába száraz nitrogén beeresztésével állítottuk le. Az emulzió koncentrátum fagyasztva szárítása után az (A), (B) és (C) koncentrátumokat környezeti hőmérsékleten tároltuk száraz körülmények között.

Az emulziók helyreállításához az (A), (B) és (C) koncentrátumokat körülbelül 4 g tisztított vízben szuszpendáltuk.

25. Példa

A lipofil gyógyszeranyagokat tartalmazó folyadék emulziók előállítása:

Összetételek:

Alkotórészek

Probucol	6,00 g
Hosszúlancú trigliceridek	137 g
(szójaolaj)	
Betacaroten szuszp. 30%	1 g
Polysorbate 80	6 g
Agar	1,83 g
Kálium-szorbát	2,1 g
Polysorbate 80	500 mg
Galaktomannán keverék	7,83 g
Szorbit 70% nem kristályos	2,13 kg
Szorbit por	33,6 g
Emultop	100 mg
Citromsav-monohidrát	12,18 g
Tisztított víz (ig):	3000 ml

Az 1. példa szerint probucollal készített összetételt az olajos fázisban ultrahangos kezeléssel feloldottuk.

26. Példa

A lipofil gyógyszeranyagokat tartalmazó folyadék emulziók előállítására:

Összetétel:

Alkotórészek

Diazepam	3,00 g
Közepes láncú trigliceridek	140 g
Betacaroten szuszp. 30%	1 g
Polysorbate 80	6 g
Agar	1,83 g
Kálium-szorbát	2,1 g
Polysorbate 80	500 mg
Galaktomannán keverék	7,83 g
Szorbit 70% nem kristályos	2,13 kg
Szorbit por	33,6 g
Emultop	100 mg
Citromsav-monohidrát	12,18 g
Tisztított víz (ig):	3000 ml

Az 1. példa szerint diazepammal készített összetételt az olajos fázisban ultrahangos kezeléssel feloldottuk.

27. Példa

A lipofil gyógyszeranyagokat tartalmazó folyadék emulziók előállítása:

Összetétel:

Alkotórészek

Danazol	600 mg
Hosszúláncú trigliceridek	143 g
(szójaolaj)	
Betacaroten szuszp. 30%	1 g
Polysorbate 80	6 g
Agar	1,83 g
Kálium-szorbát	2,1 g
Polysorbate 80	500 mg
Galaktomannán keverék	7,83 g
Szorbit 70% nem kristályos	2,13 kg
Szorbit por	33,6 g
Emultop	100 mg
Citromsav-monohidrát	12,18 g
Tisztított víz (ig):	3000 ml

Az 1. példa szerint danazollal készített összetételt az olajos fázisban ultrahangos kezeléssel feloldottuk.

28. Példa

A lipofil gyógyszeranyagokat tartalmazó folyadék emulziók előállítása:

Összetétel:

Alkotórészek

Halofantrine 15,00 g

Hosszú láncú trigliceridek 128 g

(földimogyoró olaj)

Betacaroten szuszp. 30%	1 g
Polysorbate 80	6 g
Agar	1,83 g
Kálium-szorbát	2,1 g
Polysorbate 80	500 mg
Galaktomannán keverék	7,83 g
Szorbit 70% nem kristályos	2,13 kg
Szorbit por	33,6 g
Emultop	100 mg
Citromsav-monohidrát	12,18 g
Tisztított víz (ig):	3000 ml

Az 1. példa szerint halofantrine-vel készített összetételt az olajos fázisban ultrahangos kezeléssel feloldottuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás folyadék emulzió összetételek előállítására, melyek folyamatos vizes fázissal, mely a gélképző és a dúsító szert és szabadon megválaszthatóan legalább egy fiziológiásan tolerálható szintű vízben oldódó vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert tartalmaznak, és nem folytonos olajos fázissal rendelkeznek, mely utóbbi szabadon megválaszthatóan legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert és ehető trigliceridet tartalmaz, ahol a szóban forgó emulzió összetétel legalább egy emulgeáló szert tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó folyamat a következőkből áll:

vizes összetétel kialakítása, mely a gélképző szer és a dúsító és az szabadon megválasztott legalább egy vízben oldódó vitamin és/vagy nem vitamin gyógyszer vizes oldatát tartalmazza;

a vízzel nem elegyedő folyadék összetétel kialakítása, mely legalább egy emulgeáló szert és szabadon megválaszthatóan lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert tartalmaz;

a szóban forgó vízzel nem elegyedő összetétel és a szóban forgó vizes összetétel összekeverése, ezzel olaj-a-vízben emulzió kialakítása; és ha szükséges, akkor

a szóban forgó emulzióval további komponensek keverése, mellyel a szóban forgó folyadék emulzió összetétel kialakul.

2. Eljárás emulzió koncentrátum előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti folyamattal képzett folyadék

emulzió összetétel elkészítését, majd ezek után a szóban forgó folyadék emulzió összetétel szárítását foglalja magában.

3. Eljárás emulzió koncentrátum előállítására, azzal jellemezve, hogy egy folyadék emulzió porlasztva szárítását vagy fagyasztva szárítását foglalja magában, mely emulzió folyamatos fázisában gélképző szert és dúsítót, míg nem folyamatos fázisában ehető olajat tartalmaz, valamint ezen kívül legalább egy emulgeláló szert.

4. A 2. vagy a 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szárítást porlasztva szárítóval végezzük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az egyik lépés a porlasztva szárító atomizáló zónájába adott szukróz vagy szorbit adagolását tartalmazza.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó folyadék emulzió a fentiekén kívül szilárd hordozót tartalmaz.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó szilárd hordozó szukrózt, szorbitot, laktózt vagy maltodextrint tartalmaz.

8. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó gélképző szert a következők közül választjuk ki: agar-agar, alginátok, carrageenanok, gellángumi és pektin.

9. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó dúsító ehető gumi vagy ehető gumik keveréke.

10. A megelőző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó emulzió nem folyamatos fázisában nem vitamin gyógyszer vegyületet tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó gyógyszer vegyületet lipofil, és amelyet a következők közül választunk ki: Probucol, Diazepam, Danazol, Halofantrine és Cyclosporin A.

12. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó folyadék emulzió köhögés elleni szert egy vagy több fájdalomcsillapító szerrel együtt tartalmaz.

13. Gyógyszerészeti összetétel emulzió formában, mely nem folyamatos olajos fázist, mely ehető olajában oldva vagy diszpergálva nem vitamin gyógyszer vegyületet vagy összetett keveréket foglal magában, valamint folyamatos vizes fázist tartalmaz, mely emulgeáló szerrel együtt gélképző szert és dúsítót foglal magában.

14. Porlasztva szárított emulzió koncentrátum, mely legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert, gélképző szert és dúsítót tartalmaz, és szabadon megválaszthatóan ehető trigliceridet, valamint legalább egy emulgeláló szert foglal magában.

15. Fagyasztva szárított emulzió koncentrátum, mely legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert, gélképző szert és dúsítót tartalmaz, és szabadon megválaszthatóan ehető trigliceridet, valamint legalább egy emulgeláló szert foglal magában.

16. A 14. vagy a 15. igénypont szerinti emulzió koncentrátum, melyben a szóban forgó lipofil vitamin és/vagy nem vitamin gyógyszer a nem folyamatos fázisban fordul elő.

17. Fagyasztva szárított vagy porlasztva szárított emulzió koncentrátum, mely legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert, gélképző szert és dúsítót tartalmaz, és szabadon megválaszthatóan ehető trigliceridet, valamint legalább egy emulgeáló szert foglal magában.

18. A 14. vagy a 15. igénypont szerinti emulzió koncentrátum, melyben a szóban forgó vízben oldódó vitamin és/vagy nem-vitamin gyógyszer a vizes fázisban található.

19. Emulzió koncentrátum, mely a gélesítő szerben, a dúsítóban és az emulgeáló szerben diszpergált ehető olajcseppeket tartalmaz, ahol szóban forgó emulzió koncentrátum legalább egy lipofil vitamint tartalmaz.

20. Készlet, mely az első tartójában fiziológiásan tolerálható vizes folyadékot, és második tartójában a 14-19. igénypontok bármelyike szerinti emulzió koncentrátumot tartalmaz.

21. Emulzió összetétel, mely folyamatos vizes fázist és nem folyamatos olajos fázist foglal magában, melyek részecskés szilárd anyagot tartalmaznak olyan koncentrációban, mely izodenz fázist ad.

22. A folyadék emulzió összetétel, mely folyamatos vizes fázissal, mely a gélképző és a dúsító szert és szabadon megválaszthatóan legalább egy fiziológiásan tolerálható szintű vízben oldódó vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert tartalmaz, és nem foly-

tonos olajos fázissal rendelkezik, mely utóbbi szabadon megválaszthatóan legalább egy lipofil vitamint és/vagy nem vitamin gyógyszert és ehető trigliceridet tartalmaz, ahol a szóban forgó emulzió összetétel legalább egy emulgeáló szert tartalmaz, ahol a szóban forgó olajos fázis legalább a nem folyamatos vizes fázis cseppjeiből (i), melyek ebben oldva fiziológiásan aktív vagy hatékony vegyületet tartalmaznak, szervetlen részecskékből (ii) és nem vitamin lipofil gyógyszer vegyületből (iii) áll.

23. A 22. igénypont szerinti emulzió összetétel, melyben a szóban forgó nem vitamin lipofil gyógyszer vegyületet a következők közül választjuk ki: Probucol, Diazepam, Danazol, Halofantrine és Cyclosporin A.

24. A 22. igénypont szerinti emulzió összetétel, mely köhögés elleni szert, egy vagy több fájdalomcsillapító szerrel együtt tartalmaz.

25. Eljárás humán és nem humán szubjektumok kezelésére, azzal jellemezve, hogy a vitaminhiánnyal társuló betegségek leküzdésére használják (például beri-beri, nyctalopia, megaloblasztos haemopoiezis, vészes vérszegénység, hipoprotrombikus anémia, pellagra, sprue, skorbut, angolkór), azzal jellemezve, hogy a szóban forgó eljárás a szóban forgó szubjektumba a 13-19, 21. és 22. igénypontok bármelyike szerinti összetétel vagy emulzió orális beadását foglalja magában, szabadon megválaszthatóan fiziológiásan elfogadható vizes oldatban történő feloldását követően.

A meghatalmazott:

Dernsi Katalin

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

2003 AUG 29.
U.P. R07770