



(12) **PATENT**

(11) **342508**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A23L 29/281 (2016.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20083340	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.01.25 PCT/GB2007/000261
(22)	Inng.dag	2008.07.30	(85)	Videreføringsdag	2008.07.30
(24)	Løpedag	2007.01.25	(30)	Prioritet	2006.01.25, GB, 0601498.9
(41)	Alm.tilgj	2008.10.09			
(45)	Meddelt	2018.06.04			
(73)	Innehaver	Vitux Group AS, Brynsveien 11-13, 0667 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner	Ingvild Haug, c/o Nobipol, NTNU, 7491 TRONDHEIM, Norge			
		Kurt Ingar Draget, c/o Nobipol, NTNU, 7491 TRONDHEIM, Norge			
(74)	Fullmektig	HÅMSØ PATENTBYRÅ AS, Postboks 171, 4301 SANDNES, Norge			

(54)	Benevnelse	Emulsjon
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2004054539 A, WO 03053159 A, EP 0474261 A, US 4764383 A
(57)	Sammendrag	

Det beskrives et oralt administrerbart, tyggbart preparat i enhetsdoseform, omfattende en olje-i-vann emulsjon hvor den vandige fasen er gelert og hvor oljefasen omfatter en fysiologisk godtakbar, umettet fettsyreester.

EMULSJON

Foreliggende oppfinnelse angår preparater og blandinger for oral administrering i form av tyggbare emulsjoner inneholdende fysiologisk godtakbare, umettede fettsyreesteroljer.

Uttrykket umettet fettsyreesterolje benyttes her for å beskrive acylglyserider og fosfolipider, det vil si forbindelser som omfatter en umettet fettsyresidekjede bundet via en estergruppe til en "alkohol"-rest (for eksempel polyol). Slike forbindelser er viktige diettkilder for fettsyrer, særlig polyumettede fettsyrer (PUFA'er) og mer spesielt de essensielle fettsyrer. De kan i tillegg tjene som kilder for dietterstatninger for essensielle fettsyrer, for eksempel konjugert linolsyre (CLA) som kan benyttes ved vektreduksjonsdietter. Spesielt viktige fettsyrer inkluderer omega-3-, omega-6- og omega-9-fettsyrer som eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA). Andre fettsyrer som vanligvis benyttes i nutrasøytika og farmasøytika inkluderer arakidonsyre (AA), alfa-linolensyre (ALA), konjugert linolensyre (CLN), dihomogamma linolensyre (DGLA) og gamma-linolensyre (GLA). Slike fettsyrer vil typisk inneholde 12-26 karbonatomer, mer spesielt 16-22 karbonatomer, og vil ha en mettet eller mono- eller polyetylenisk, umettet hydrokarbylkjede.

Typiske diettkilder for slike fettsyreesteroljer inkluderer lipider som animal-, fiske-, plante- eller mikroorganisme-triglyserider og -fosfolipider, særlig triglyseridene. Mono- eller diglyserider kan imidlertid også benyttes på samme måte som andre estere, for eksempel lavere alkyl (for eksempel C₁₋₆ alkyl, slik som etyl) estere, så vel som frie fettsyrer eller fysiologisk akseptable salter derav og fettsyreestervokser. Spesielt viktige kilder er fiskeoljer og særlig oljeaktige fiskeoljer som torskeleverolje, kveiteleverolje, etc., da disse er rike på omega-3, omega-6 og omega-9 fettsyrer.

Imidlertid vil enhver som i barndommen har vært i den mottakende ende av fiskeoljer huske at smak, munnfølelse og lukt kan være avstøtende. Dette skyldes delvis fiskeoljens sensitivitet for oksidasjon. Som et resultat har fettsyreesteroljer tendert til å bli administrert i kapselform, inneholdende flytende olje i et hylster av mykgel. Slike kapselhylstre fremstilles vanligvis fra mammalsk gelatin, typisk av svin- eller storfeopprinnelse. For å gi en rimelig dose av oljen må kapslene være relativt store, tilstrekkelig store til imidlertid også å forårsake problemer ved svelging for både yngre og eldre. Som et resultat involverer inntak ofte at kapselen tygges og brytes opp i munnen og frigir olje med en ubehagelig smak.

Det er således et vedvarende behov for forbedrede orale administreringsformer for umettede fett-syreesteroljer.

WO 2004/054539 A1 beskriver medisinske preparater som omfatter en kjerne og en film basert på modifiserte cellulosederivater.

- 5 WO 03053159 A1 beskriver et matprodukt som inneholder gelkapsler eller tabletter som inneholder vegetabilisk eller animalsk olje.

EP 0474261 A2 beskriver tyggbar, geleaktig konfekt som omfatter en olje-i-vann-emulsjon der olje-fasen kan omfatte sjokoladefett eller oljeaktig yoghurt.

US 4764383 A beskriver fiskeagn som simulerer kvaliteter av naturlig agn som en lokkende duft.

- 10 Det er nå overraskende funnet at tyggbare satte emulsjoner av umettede fettsyreestere forblir tilstrekkelig frie for ubehagelig lukt og smak.

Således angår foreliggende oppfinnelse i et aspekt et oralt administrerbart, tyggbart preparat i enhetsdoseform omfattende en olje-i-vann emulsjon hvori den vandige fasen er gelert og der oljefasen omfatter en fiskeolje, hvor vekten av nevnte enhetsdose er 0.25-3 g.

- 15 Uttrykket "tyggbar" benyttes her i sin konvensjonelle betydning innen den farmasøytiske og nutrasøytiske industri. Det vil si at blandingen eller preparatet foreligger i en form som kan brytes opp eller fragmenteres ved tygging.

De tyggbare blandinger ifølge oppfinnelsen kan være farmasøytika, men er fortrinnsvis nutrasøytika.

- 20 Oljefasen i emulsjonen vil omfatte en fiskeolje. Ved siden av slike oljer eller blandinger derav, kan oljefasen også hvis ønskelig inneholde fysiologisk godtakbare, lipidoppløselige materialer, som vitaminer, antioksidanter, smaksstoffer, fargestoffer og andre fysiologisk aktive stoffer. Hvis ønskelig kan oljefasen helt eller delvis bestå et marint fosfolipid (for eksempel pelagisk fiskefosfolipid eller skalldyrfosfolipid, som krillfosfolipid). Oljefasen inneholder fortrinnsvis 25-100 % av den anbefalte
25 daglige dosen av en eller flere essensielle fettsyrer og særlig EPA og/eller DHA. Typisk vil oljefasen utgjøre 0,05-5 g og særlig 0,1-3 g, spesielt 0,2-2 g, helt spesielt 0,3-1,25 g og mest foretrukket 0,4-0,75 g per enhetsdose. Alternativt sagt utgjør oljefasen fortrinnsvis 5-75 vektprosent, særlig 30-50 vektprosent, for eksempel 40-50 vektprosent av doseenheten.

- 30 Den vandige fasen i emulsjonen omfatter vann og et fysiologisk godtakbart geldannende middel, fortrinnsvis et sakkarid (for eksempel et oligosakkarid eller polysakkarid), et protein eller et glykoprotein. Egnede geldannende midler er velkjente i nærings-, den farmasøytiske- og den nutrasøytiske industri og flere er for eksempel beskrevet i Phillips et al. (utg.) "Handbook of hydrocolloids", Woodhead Publishing, Cambridge, UK, 2000. De geldannende midler er fortrinnsvis materialer

som er i stand til å undergå en sol-geltransformering, for eksempel under innvirkningen av en forandring i fysikalsk kjemiske parametere som temperatur, pH-verdi, nærværet av metallioner (for eksempel gruppe 1- eller 2 metallioner), etc.

Foretrukket for bruk som geldannelsesmidlet er gelatin eller en blanding av gelatin og et polysakkarid, eller gellan, eller et alginat (for eksempel natriumalginat), eller en blanding av et alginat og glukono-delta-lakton (GDL). Bruken av fiskegelatiner er spesielt foretrukket.

Gelatinene som benyttes som geldannende midler i blandingen ifølge oppfinnelsen kan fremstilles fra kollagenet fra et hvilket som helst pattedyr eller kollagenet fra en hvilken som helst akvatisk art, imidlertid er bruken av gelatin fra saltvannsfisk og særlig kaldtvannsfisk, foretrukket. Gelatiner med et iminosyreinnhold på 5-25 vektprosent er foretrukket, og spesielt disse som har et iminosyreinnhold på 10-25 vektprosent. Gelatinene vil typisk ha en vektmidlere molekylvekt i området 10-250 kDa, særlig 75-220 kDa og helt spesielt 80-200 kDa. Gelatiner med Bloom-verdier på 60-300, særlig 90-200, er foretrukket. Gelatinet vil typisk være til stede i den vandige fasen i en konsentrasjon på 1-50 vektprosent, særlig 2-35 vektprosent og spesielt 5-25 vektprosent. Når det gjelder blandinger av gelatin og polysakkarider, vil vektforholdet gelatin:polysakkarid i den vandige fasen typisk være 50:1 til 5:1, særlig 40:1 til 9:1 og spesielt 20:1 til 10:1.

Der polysakkarider, eller blandinger av polysakkarider og gelatin, benyttes som geldannelsesmidlet, er det foretrukket å benytte naturlige polysakkarider, syntetiske polysakkarider eller semisyntetiske polysakkarider, for eksempel polysakkarider fra planter, fisk, landpattedyr, alger, bakterier og derivater og fragmenteringsprodukter derav. Typiske marine polysakkarider inkluderer carageenaner, alginater, agarer og kitosaner. Typiske plantepolysakkarider inkluderer pektiner. Typiske mikroorganismepolysakkarider inkluderer gellaner og skleroglukaner. Bruken av ladede, for eksempel elektrostatiske ladede og/eller sulfaterte polysakkarider er foretrukket, på samme måte som bruken av marine polysakkarider og særlig carageenaner og alginater, særlig carageenaner. Carageenaner benyttes nedenfor som representative polysakkaridgeldannende midler.

Carageenanfamilien som inkluderer iota- og kappa-carageenaner, er en familie av lineære, sulfaterte polysakkarider som fremstilles av røde alger. Den repeterende disakkaridenhet i kappa-carageenan er β -D-galaktose-4-sulfat og 3,6-anhydro- α -D-galaktose, mens den i iota-carageenan er β -D-galaktose-4-sulfat og 3,6-anhydro- α -D-galaktose-2-sulfat. Både kappa- og iota-carageenaner benyttes i næringspreparater. Carageenanene benyttes som stabilisatorer, emulgatorer, geldannelsesmidler og fetterstatere.

Både iota- og kappa-carageenaner danner salt- eller kaldsettende, reversible geler i en vandig omgivelse. Viklingsheliksovergang og aggregering av helikser gir gelnettverket. Kappa-carageenan har bindings seter for spesifikke, monovalente kationer, noe som gir geldannelse med avtakende skjær- og elastisitetsmoduli i rekkefølgen $Cs^+ > K^+ \gg Na^+ > Li^+$. Som en regel forsterker en økende saltkonsentrasjon elastisitetsmodulen og sette- og smeltetemperaturen for en kappa-carageenangel.

Bruken av vannoppløselige kalium-, rubidium- eller cesiumforbindelser, og særlig kaliumforbindelser, spesielt naturlig forekommende forbindelser (som salter) er foretrukket når kappa-carageenanet benyttes ifølge oppfinnelsen, for eksempel ved konsentrasjoner opp til 100 mM og mer spesielt opp til 50 mM. En saltavhengig, konformasjonell overgang finnes også for iota-carageenan. Molekylene er også kjent for å undergå en viklingsheliksovergang med sterk heliksstabilisering i nærværet av multivalente kationer som Ca^{2+} . Bruken av vannoppløselige kalsium-, strontium-, barium-, jern- eller aluminiumforbindelser, særlig kalsiumforbindelser og spesielt naturlig forekommende forbindelser (for eksempel salter) er foretrukket når iota-carageenan benyttes ifølge oppfinnelsen, for eksempel ved konsentrasjoner opp til 100 mM.

Polysakkaridgeldannelsesmidlene som benyttes ifølge oppfinnelsen vil typisk ha vektmidlere molekylvekter på 5 kDa til 2 MDa, særlig 10 kDa til 1 MDa og helt spesielt 100 kDa til 900 kDa, fortrinnsvis 400 til 800 kDa. De vil typisk benyttes i konsentrasjoner på 0,01-5 vektprosent, og særlig 0,1-1,5 vektprosent, spesielt 0,2-1 vektprosent, i den vandige fasen. Der mono- eller multivalente kationer, typisk gruppe 1- eller gruppe 2 metallioner, er inkludert i den vandige fasen, vil disse typisk foreligge i konsentrasjoner i området 2,5-100 mM og særlig 5-50 mM.

Ved siden av geldannelsesmidlet og vann og en eventuell krevet gelinitiator, kan andre fysiologisk godtakbare materialer være til stede i den vandige fasen, for eksempel emulgatorer, emulsjonsstabilisatorer, pH-modifiserere, viskositetsmodifiserere, søtnere, fyllstoffer, vitaminer (for eksempel vitamin C, tiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, vitamin B12, folacin, pantotensyre), mineraler, aroma-stoffer, smaksstoffer, fargestoffer, fysiologisk aktive midler, etc. Det er spesielt foretrukket at en lipofil antioksidant, for eksempel vitamin E, er inkludert i oljefasen. Andre vitaminer som kan være til stede i oljefasen er vitamin A, vitamin D og vitamin K. Slike ytterligere komponenter benyttes i utstrakt grad i nærings-, farmasi- og nutrasøytisk industri. Bruken av cellulosederivater (for eksempel hydroksymetylpropylcellulose) som emulsjonsstabilisatorer er spesielt foretrukket.

pH-verdien for den vandige fasen i emulsjonen er fortrinnsvis i området 2 til 9 og særlig 3 til 7,5.

Den vandige fasen har fortrinnsvis en geldannelsestemperatur i området 10-30 °C, særlig 15-28 °C, og en smeltetemperatur i området 20-80 °C og særlig 24-60 °C, spesielt 28-50 °C.

Der en søtner er inkludert i den vandige fasen, vil denne spesielt velges blant naturlige søtstoff som sukrose, fruktose, glukose, redusert glukose, maltose, xylitol, maltitol, sorbitol, mannitol, laktitol, isomalt, erytritol, polyglysitol, polyglucitol og glyserol og kunstige søtnere som aspartam, acesulfam-K, neotam, sakkarin, sukralose. Bruken av ikke-kariogene søtstoff er foretrukket.

Emulsjonen har fortrinnsvis et oljeinnhold på 1-90 vektprosent, særlig 5-80 vektprosent og spesielt 20-75 vektprosent. Imidlertid kan emulsjonen etter emulgering og geldannelse tørkes for å redusere vanninnholdet, for eksempel til 0,01-50 vektprosent, særlig 0,1-40 vektprosent og spesielt 0,5-30 vektprosent. Spesielt foretrukket vil imidlertid den vandige fase, selv etter et eventuelt tørkettrinn,

utgjøre minst 10 vektprosent, særlig minst 20 vektprosent og spesielt minst 30 vektprosent, helst 40 vektprosent av emulsjons "resten". Der emulsjonen tørkes, for eksempel ved frysetørring, blir den diskontinuerlige karakter av oljefasen opprettholdt selv om vanninnholdet i emulsjonsresten kan være ekstremt lavt. Generelt er det imidlertid, der det benyttes en tørket geldannet emulsjon, foretrukket at den fremdeles inneholder en kontinuerlig gelnettverksfase, for eksempel slik det kan detekteres ved elektronmikroskopi.

Eksempler på fysiologisk aktive midler som kan inkluderes i blandingene ifølge oppfinnelsen inkluderer for eksempel analgetika (som paracetamol og acetylsalisylsyre) og antihistaminer.

Den totale enhetsdosevekt vil være 0,25-3 g, særlig 0,5-2,5 g og spesielt 0,75-2 g.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et preparat for anvendelse ved behandling av et menneske ved oral administrering av en effektiv mengde av et aktivt middel i oljeform eller oppløst i en olje der forbedringen omfatter administrering av et aktivt middel i en tyggbar emulsjon ifølge oppfinnelsen. Anvendelsen kan typisk være til behandling av en sykdom eller lidelse (for eksempel smerte), til nærings-supplering (for eksempel med et triglyserid) eller for å redusere vekt.

Emulsjonsdannelse kan påvirkes ved konvensjonelle teknikker, imidlertid er emulgering under en ikke-oksiderende gass, for eksempel nitrogen, foretrukket. På samme måte blir komponentene for emulsjonen fortrinnsvis avgasset før emulgering, og håndtering og pakking av den satte emulsjon gjennomføres fortrinnsvis under en slik gass.

Enhetsdosene for emulsjonen kan dannes for eksempel ved støping, ekstrudering eller kutting eller liknende. For anvendelse for voksne foreligger enhetsdosene fortrinnsvis i tablett- eller dropsform; for bruk for barn kan de imidlertid hensiktsmessig presenteres i en barnevennlig form, for eksempel som geometriske former som staver, strimler og rør, eller i form av dyr, dukker eller kjøretøy, for eksempel i form av en populær tegneseriefigur.

Det er spesielt foretrukket at preparatene ifølge oppfinnelsen inneholder en sitrussmak (for eksempel appelsin- eller sitronolje) for å maskere eventuell gjenværende oljesmak ved tygging. Det er også spesielt foretrukket at preparatene ifølge oppfinnelsen inneholder xylitol, for eksempel som 0,5-50 vektprosent og fortrinnsvis 1-40 vektprosent, for eksempel 15-40 vektprosent, for å maskere både smak og munnfølelse. Disse kan foreligge i den vandige fasen eller i oljefasen (for eksempel som en vann-i-olje-i-vann emulsjon), eller begge deler; imidlertid vil innarbeiding i den vandige fasen generelt være tilstrekkelig.

Enhetsdosene for preparatene ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis individuelt pakket i lufttette beholdere, for eksempel en forseglet omhylling eller mer spesielt en blister i en blisterpakke. Ut fra et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringes det en pakke omfattende et lufttett rom inneholdende én doseenhhet av et preparat ifølge oppfinnelsen.

Pakkene ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis i form av blisterpakker som inneholder minst to doseenheter, for eksempel 2-100 og særlig 6-30. En blisterpakke omfatter som velkjent et plastbasisark med innstøpte groper eller innstansinger hvori gjenstanden som skal pakkes, plasseres. Pakken forsegles vanligvis med en folie, generelt en metall- eller et metall/plastlaminat, generelt ved opp-

5 varming av områdene mellom gropene eller innstansingene.

Pakkene ifølge oppfinnelsen blir fortrinnsvis fylt under en ikke-oksiderende gassatmosfære (for eksempel nitrogen) eller spyles med en slik gass før forsegling.

I stedet for umettede fettsyreestere kan selvfølgelig også mettede fettsyrer og deres estere benyttes, og dette er et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen.

10 Oppfinnelsen skal nå beskrives ytterligere under henvisning til de følgende, ikke-begrensende eksempler. Eksempelene 4, 5 og 8 utgjør ikke en del av oppfinnelsen.

Eksempel 1

Tyggbar emulsjon

Vandig fase:

15 Gelatin: 10 vektprosent
Sorbitol: 50 vektprosent
Sitronsmak: 0,15 vektprosent
Gul farge: 0,1 vektprosent
Vann: til 100 vektprosent

20 Gelatinet settes til vannet og tillates å svelle i 30 minutter. Gelatinoppløsningen blir så varmet opp til 60 °C under kontinuerlig omrøring i 45 minutter. Sorbitolen settes så til oppløsningen og tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter. Smak og farge tilsettes så under omrøring. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og oppløsningen settes hen i 30 minutter. Den resulterende oppløsningen avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler. 0,02 vektprosent lecitin

25 settes til denne oppløsningen.

Marin olje (for eksempel kommersielt tilgjengelig fiskeleverolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

Den marine oljen og den vandige oppløsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 45-50 °C ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn dannes det myke kjerner ved forming og de settes

30 hen for gelering i 30 minutter ved 22 °C. Kjernene tørkes for å redusere vanninnholdet til rundt 15 vektprosent.

Eksempel 2

Tyggbare emulsjonsformer

Emulsjonen fremstilles som i eksempel 1 og fylles i en dyrestøpeform ved bruk av en sprøyte. Formene forsegles så i en blisterpakke.

5 Eksempel 3

Tyggbar emulsjon

Vandig fase:

Gelatin: 10 vektprosent

Xylitol: 36 vektprosent

10 Sorbitol: 14 vektprosent

Sitronsmak: 0,15 vektprosent

Gul farge: 0,1 vektprosent

50 % sitronsyre: 1 vektprosent

Vann: til 100 vektprosent

15 Gelatinet settes til vannet og tillates å swelle i 30 minutter. Gelatinoppløsningen oppvarmes så til 60 °C under kontinuerlig omrøring i 45 minutter. Xylitol og sorbitol settes så til oppløsningen og tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter. Syren, smak og farge tilsettes så under omrøring. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og oppløsningen settes hen i 30 minutter. Den resulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

20 Marin olje (for eksempel kommersielt tilgjengelig fiskeleverolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

Den marine olje og den vandige oppløsning emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 45-50 °C ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn blir myke kjerner fremstilt ved støping og satt hen for gelering i 60 minutter ved 22 °C. Kjernene tørkes for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 4

Tyggbar emulsjon

Vandig fase:

Gelatin: 10 vektprosent

30 Xylitol: 36 vektprosent

Sorbitol: 14 vektprosent

Sitronsmak: 0,15 vektprosent

Gul farge: 0,1 vektprosent

50 % sitronsyre: 1 vektprosent

Vann: til 100 vektprosent

Gelatinet settes til vannet og tillates å swelle i 30 minutter. Gelatinoppløsningen oppvarmes så til 60 °C under kontinuerlig omrøring i 45 minutter. Xylitolen og sorbitolen settes så til oppløsningen og
 5 tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter. Syren, smak og farge tilsettes så under omrøring. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og oppløsningen settes hen i 30 minutter. Den resulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

Oliveolje (for eksempel kommersielt tilgjengelig Ybarraolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

10 Oljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 45-50 °C ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn blir myke kjerner fremstilt ved støping og satt hen for gelering i 60 minutter ved 22 °C. Kjernene tørkes for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 5

Tyggbar emulsjon

15 Vandig fase:

Gelatin: 10 vektprosent

Xylitol: 36 vektprosent

Sorbitol: 14 vektprosent

Sitronsmak: 0,15 vektprosent

20 Gul farge: 0,1 vektprosent

50 % sitronsyre: 1 vektprosent

Vann: til 100 vektprosent

Gelatinet settes til vannet og tillates å swelle i 30 minutter. Gelatinoppløsningen oppvarmes så til 60 °C under kontinuerlig omrøring i 45 minutter. Xylitolen og sorbitolen settes så til oppløsningen og
 25 tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter. Syren, smak og farge tilsettes så under omrøring. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og oppløsningen settes hen i 30 minutter. Den resulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

Rapsfrøolje (Landlord REMA 1000) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

30 Oljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 45-50 °C ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn blir myke kjerner fremstilt ved støping og satt hen for gelering i 60 minutter ved 22 °C. Kjernene tørkes for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 6Tyggbar emulsjon

Vandig fase:

Fiskegelatin: 10 vektprosent

5 Kappa-carageenan: 0,5 vektprosent

Xylitol: 36 vektprosent

Sorbitol: 14 vektprosent

Sitronsmak: 0,15 vektprosent

Gul farge: 0,1 vektprosent

10 Vann: til 100 vektprosent

Kappa-carageenan og fiskegelatin settes til vannet og tillates å swelle i 30 minutter. Blandingen oppvarmes så til 90 °C under kontinuerlig omrøring i 45 minutter. Xylitolen og sorbitolen settes så til oppløsningen og tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter ved 70 °C. Smak og farge tilsettes så under omrøring. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og
15 oppløsningen settes hen i 30 minutter. Den resulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

Marin olje (for eksempel kommersielt tilgjengelig fiskeleverolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

Den marine oljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 45-50 °C ved
20 bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn blir myke kjerner fremstilt ved støping og satt hen for gelering i 12 timer ved 4 °C. Kjernene tørkes ved romtemperatur for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 7Tyggbar emulsjon

25 Vandig fase:

Gellan: 0,5 vektprosent

Xylitol: 36 vektprosent

Sorbitol: 14 vektprosent

Vann: til 100 vektprosent

30 CaCl₂-løsning: 15 mM i vannfasen.

Gellanet settes til vannet og blandingen varmes så opp til 95 °C under kontinuerlig omrøring i 30 minutter. Xylitolen og sorbitolen settes så til oppløsningen og tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter ved 70 °C. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og

oppløsningen settes hen i 30 minutter. Den resulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

Marin olje (for eksempel kommersielt tilgjengelig fiskeleverolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

- 5 Den marine oljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 60 °C ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn, tilsettes CaCl_2 til en sluttkonsentrasjon på 15 mM, og myke kjerner fremstilles ved støping, og de settes så hen for gelering i 180 minutter ved 4 °C. Kjernene tørkes ved romtemperatur for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 8

10 Tyggbar emulsjon

Vandig fase:

Gelatin: 7,5 vektprosent

Xylitol: 36 vektprosent

Sorbitol: 14 vektprosent

- 15 50 % sitronsyre: 1 vektprosent

Sitronsmak: 0,15 vektprosent

Gul farge: 0,1 vektprosent

Vann: til 100 vektprosent

Paracetamol: 125 mg/1,5 g emulsjon.

- 20 Gelatinet settes til vannet og tillates å svelle i 30 minutter. Gelatinoppløsningen varmes så opp til 60 °C under kontinuerlig omrøring i 45 minutter. Syren, xylitolen og sorbitolen settes så til oppløsningen og tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter. Smak og farge tilsettes så under omrøring. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og oppløsningen settes hen i 30 minutter. Den resulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

- 25 Olivenolje blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

Olivenoljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 60 °C ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn, blir paracetamolpulver blandet inn i emulsjonen ved hjelp av en ultraturrax, og myke kjerner fremstilles ved støping, og de settes så hen for gelering i 180 minutter ved 20 °C. Kjernene tørkes ved romtemperatur for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

30

Eksempel 9Tyggbar emulsjon

Vandig fase:

Natriumalginat: 0,5 vektprosent

5 Xylitol: 36 vektprosent

Sorbitol: 14 vektprosent

Sitronsmak: 0,15 vektprosent

Gul farge: 0,1 vektprosent

Vann: til 100 vektprosent

10 GDL: 30 mM

CaCO₃: 15 mM

Alginatet settes til vannet og oppløses under kontinuerlig omrøring ved romtemperatur i 6 timer.

Xylitolen, og sorbitolen settes så til oppløsningen og tillates oppløsning under omrøring i 30-60

minutter ved 70 °C. Oppløsningen avkjøles til romtemperatur, og smak og farge tilsettes. Den re-

15 sulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

Marin olje (for eksempel kommersielt tilgjengelig fiskeleverolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

Den marine oljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved romtemperatur

ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn tilsettes CaCO₃- og GDL-pulvere (én etter én)

20 og blandes inn i emulsjonen ved hjelp av ultraturraxen. Myke kjerner fremstilles ved støping, og de

settes så hen for gelering i 24 timer ved romtemperatur. Kjernene tørkes ved romtemperatur for å

reduere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 10Tyggbar emulsjon

25 Vandig fase:

Natriumalginat: 0,5 vektprosent

Xylitol: 36 vektprosent

Sorbitol: 14 vektprosent

Sitronsmak: 0,15 vektprosent

30 Gul farge: 0,1 vektprosent

Vann: til 100 vektprosent

Kalsiumsulfat (CaSO₄ x 2H₂O): 0,3 %

Tetranatriumpyrofosfat (Na₄P₂O₇): 0,03 %

Alginatet settes til vannet og oppløses under kontinuerlig omrøring ved romtemperatur i 6 timer. Xylitolen og sorbitolen settes så til oppløsningen og tillates oppløsning under omrøring i 30-60 minutter ved 70 °C. Oppløsningen avkjøles til romtemperatur, og smak og farge tilsettes. Den resulterende oppløsning avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler.

- 5 Marin olje (for eksempel kommersielt tilgjengelig fiskeleverolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

- Den marine oljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved romtemperatur ved bruk av en ultraturrax. Når emulsjonen er jevn, tilsettes CaSO_4 - og tetranatriumpyrofosfatpulvere (ett etter ett) og blandes inn i emulsjonen ved hjelp av ultraturraxen. Myke kjerner fremstilles ved støping, og de settes så hen for gelering i 24 timer ved romtemperatur. Kjernene tørkes ved romtemperatur for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 11

Tyggbar emulsjon

Vandig fase:

- 15 Gelatin: 10 vektprosent
Xylitol: 36 vektprosent
Sorbitol: 14 vektprosent
Sitronsmak: 0,15 vektprosent
Gul farge: 0,1 vektprosent
20 50 % sitronsyre: 1 vektprosent
Vann: til 100 vektprosent
Vitamin C (askorbinsyre): 10 g

- Gelatinet settes til vannet og tillates å svulle i 30 minutter. Gelatinoppløsningen varmes så opp til 70 °C under kontinuerlig omrøring i 45 minutter. Xylitolen og sorbitolen settes så til oppløsningen og tillates å løse seg opp under omrøring i 30-60 minutter. Syren, smak og farge settes så til under omrøring. Temperaturen senkes til 50 °C, og vitamin C pulveret settes til oppløsningen. Oppløsningen blandes i 30 minutter før omrøringen stanses og oppløsningen settes hen i 30 minutter.

Marin olje (for eksempel kommersielt tilgjengelig fiskeleverolje) blandes med 0,15 vektprosent sitronsmak.

- 30 Den marine oljen og den vandige løsningen emulgeres i et vektforhold på 1:2 ved 40-45 °C ved bruk av en ultraturrax. Den resulterende emulsjon avgasses under vakuum for å fjerne luftbobler. Når emulsjonen er jevn, blir myke kjerner fremstilt ved støping og satt hen for gelering i 60 minutter ved 22 °C. Kjernene tørkes for å redusere innholdet av vann til rundt 10 vektprosent.

Eksempel 12Blisterpakker

Emulsjonskjernene i eksemplene 1 og 3 til 11 fylles i blisterpakkebrett av plast over hvilke det var-
meforsegles et plast/metallfolie-laminat.

5 **Eksempel 13**Tyggbare strimler

Før setting blir emulsjonene fra eksemplene 1 og 3 til 11 ekstrudert til strimler som så forsegles i
individuelle konvolutter av plast-metallfolielaminat.

P a t e n t k r a v

1. Oralt administrerbart, tyggbart preparat i enhetsdoseform, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det omfatter en olje-i-vann emulsjon hvori den vandige fasen er
gelert og hvori oljefasen omfatter en fiskeolje, hvor vekten av nevnte enhetsdose er
5 0,25-3 g.
2. Preparat ifølge krav 1, hvor den vandige fasen omfatter et geldannende middel valgt
blant gelatin, polysakkarider og blandinger derav.
3. Preparat ifølge krav 1 eller 2, hvor den vandige fasen omfatter gelatin og carageenan.
4. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor det inneholder minst 1 vekt-
10 prosent xylitol.
5. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor det inneholder en sitruss-
mak.
6. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor den vandige fasen omfatter et
vannoppløselig vitamin.
7. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående krav i form av et dyr, en dukke, et
15 kjøretøy, en strimmel, en stav eller rørform.
8. Pakke, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter et lufttett rom inne-
holdende en enhetsdose av et preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående
krav.
9. Pakke ifølge krav 8, i form av en blisterpakke.
20
10. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i en fremgangsmå-
te for behandling av et menneske ved oral administrering av en effektiv mengde av et
aktivt middel i oljeform eller oppløst i en olje.
11. Preparat ifølge krav 10, hvor det aktive midlet er et analgetikum.
12. Preparat ifølge krav 10, hvor det aktive midlet er et triglyserid.
25