

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **66237 B1**

(51) Int.Cl.



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

A 61 K 9/107 (2006.01)
A 23 L 1/302 (2006.01)
A 61 P 3/02 (2006.01)
A 23 L 1/22 (2006.01)
A 61 K 9/00 (2011.01)
A 61 K 31/58 (2006.01)
A 61 K 31/55 (2006.01)
A 61 K 31/5513 (2006.01)

(21) Заявителски № 107738
(22) Заявено на 17.04.2003
(24) Начало на действие
на патента от: 20.09.2001

Приоритетни данни

(31) 0023067 (32) 20.09.2000 (33) GB
0023068 20.09.2000 GB
0023069 20.09.2000 GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 30.01.2004
(45) Отпечатано на 31.08.2012
(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2012
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
NYCOMED PHARMA AS, N-1372 ASKER,
DRAMMENSVEIEN 852 (NO)

(72) Изобретател(и):
Jimmy Hirschprung Schlyter
Jan Yngvar Piene,
N-1372 Asker (NO)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Валентина Великова Бешева,
1408 София, ул. "Димитър Манов" 20

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/GB01/04231, 20.09.2001

(87) № и дата на PCT публикация:
02/24165, 28.03.2002

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ВИТАМИНОВИ ЕМУЛСИОННИ СЪСТАВИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на течен емулсионен състав, имащ непрекъсната водна фаза, съдържаща желиращ агент и съгъстител и по избор физиологично поносимо количество на най-малко един водоразтворим витамин и/или невитаминно лекарство, и прекъсната маслена фаза, по избор съдържаща най-малко един липофилен витамин и/или невитаминно липофилно лекарство и по избор един ядивен триглицерид; указаният емулсионен състав по-нататък съдържа най-малко един емулгиращ агент; указаният метод съдържа: формиране на воден състав, съдържащ воден разтвор на желиращ агент и съгъстител и по избор най-малко един водоразтворим витамин и/или невитаминно лекарство; формиране на воден несмесваем течен състав, съдържащ най-малко един емулгиращ агент и по избор най-малко един липофилен витамин и/или невитаминно лекарство, смесване на указания воден несмесваем състав с поне част от указания воден състав, посредством което да се формира една масло-във-вода емулсия; и, ако се изисква смесване по-нататък на компонентите с указаната емулсия, посредством което да се образува водно-емулсионен състав.

17 претенции

BG 66237 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ВИТАМИ- НОВИ ЕМУЛСИОННИ СЪСТАВИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до метод за получаване на емулсии, например състави, съдържащи медикамент в течни форми, например сироп от течен концентрат.

Предшествашо състояние на техниката

Много състави, например фармацевтични, козметични, хранителни и други е необходимо да бъдат представени като емулсии, основно поради необходимостта от това компонентът да бъде по същество неразтворим във вода или поради предпочитането на клиента към течните, предтвърдите дозирани форми.

Обаче представянето на продуктите в емулсионна форма поставя пред тях специфични проблеми, например стабилността на самата емулсия и на нейните компоненти.

В случая например на витамини съдържащи състави (например хранителни добавки или хранителни продукти) представянето като течен състав с удължен срок на годност и на съхранение обаче създава негови собствени проблеми, в частност отнасящи се до стабилността на витамините. Витамините в течни дозирани форми са лесно разграждащи се основно поради въздействието на температурата, влагата, кислорода, светлината и рН. Присъствието на други витамини също така ще влияе на характера на разграждане на всеки отделен витамин, което затруднява формулирането допълнително. Също така е важно да се разбере, че стабилността на най-нестабилния компонент е тази, която определя цялостния срок на годност на продукта.

US 5 192 577 се отнася до стабилни хранителни добавки във формата на емулсии масло във вода. Разкрито е, че добавянето на капа-карагинан в комбинация с ксантанова гума е определящо с цел да се постигне стабилизиращ ефект на емулсиите. Разкрито е, че съставите от изобретението остават стабилни след стерилизирането за поне 27 седмици при 22-25°C.

GB 919 193 разкрива свободно течаш прахообразен продукт на основа емулсия, съдържащ разтворим витамин и захарозен моноестер

на мастна киселина. Разкрито е, че захарозният моноестер на мастна киселина има отлични емулгиращи свойства.

US 4497800 разкрива течен диетичен състав, при което карагинан е добавен към маслената фаза като стабилизатор на емулсията.

Проблемът породен от нестабилността на витамините в течния състав е описан в "Oil and Water-Soluble Vitamins: Oral Solution" в монографията на хранителните добавки в USP 24 която посочва, че добавките трябва да съдържат не по-малко от 90% и не повече от 250%, 150% или 450% от определените количества от определени витамини. Така витамините състави като цяло съдържат повече от определените количества от определените витамини за осъществяване на разпадането по време на съхранение и така отговарят на законовото изискване, че съдържанието на витамин трябва да бъде поне толкова колкото е посочено на етикета през времето на срока на годност на продукта. Докато витаминовото разлагане може по този начин да бъде компенсирано до известна степен с използване на излишък, излишъкът трябва да бъде относително малък в противен случай дозите получени, когато се използва сравнително свеж продукт биха били доста над желаното ниво.

Техническа същност на изобретението

Така USP монографията представя границите за съдържанието на витамини, в течен състав, които са нежелателно далеч от правна и ценова гледна точка. Очевидно са необходими доста по-тесни граници. По този начин съществува необходимост от намиране на метод за производство на емулсии и емулсионни концентрати, които да имат подобрена стабилност и където е подходящо подобрена стабилност на различните разграждащи се компоненти, за които емулсията е носител.

Сега ние открихме, че масло във вода емулсионните състави с много дълъг живот на съхранение могат да бъдат произведени като се използва комбинация от емулгатор, агар агар като желиращо средство и съгъстител както и вода и водонесмесваща се течност.

Ние също така открихме, че такива стабилни емулсии могат успешно да бъдат концентрирани (например с изсушаване) и след това

да бъдат възстановени.

Така погледнато от един аспект изобретението осигурява метод за получаване на течен емулсионен състав, притежаващ непрекъсната водна фаза, съдържаща желиращо средство и сгъстител и по избор физиологично приемливо количество от поне един водоразтворим витамин и непрекъсната маслена фаза, съдържаща поне един липофилен витамин и по избор ядлив триглицерид, споменатият емулсионен състав освен това съдържа поне едно емулгиращо средство, споменатият метод съдържа:

образуване на воден състав, съдържащ воден разтвор на желиращо средство и сгъстител и по избор поне един водоразтворим витамин;

образуване на водонесмесващ се течен състав, съдържащ поне едно емулгиращо средство и поне един липофилен витамин;

смесване на водонесмесващия се състав с поне част от споменатия воден състав, с цел да се образува масло във вода емулсия; и

ако се изисква смесване на допълнителни компоненти със споменатата емулсия, чрез което да се образува споменатия течен емулсионен състав, в който желиращото средство е агар агар,

и по избор например смесване, в следващи водни или неводни състави, съдържащи физиологично приемливо минерално (например желязо, цинк) съединение, подсладител, следващо желиращо средство или сгъстител, следващи витамини, невитаминови медикаменти, минерали, ароматични средства, оцветители, консерванти и др.

Поне един витамин и по избор невитаминен медикамент трябва да присъстват.

Погледнато от друг аспект изобретението осигурява процес за производството на течен емулсионен състав, притежаващо непрекъсната водна фаза, съдържаща агар агар като желиращо средство, и една или повече гumi, например, растителна гума, и по избор физиологично приемливо количество от поне един водоразтворим витамин и/или невитаминен медикамент, и непрекъсната маслена фаза за предпочитане съдържаща поне един липофилен витамин и по избор невитаминен медикамент и по избор ядлив триглицерид. Споменатият емулсионен състав освен това съдържа поне едно емулгиращо средство, за предпочитане едно избрано от яд-

ливи фосфолипиди и естери на мастни киселини, споменатата маслена фаза съдържа поне едно от (i) капки от прекъсната вода фаза, съдържаща физиологично активно или полезно съединение разтворено в това, (ii) неорганична част, и (iii) невитаминно липофилно медикаментозно съединение.

В случая на мултивитаминна и минерал-содържаща емулсия, основната част (например поне 50 тегл. %) от маслената фаза в съставите от изобретението за предпочитане съдържа ядливо масло (например ядлив триглицерид) и/или витамин Е. Витамин Е е особено предпочетен. Други липофилни витамини могат да бъдат налични в маслената фаза. В случая на съдържаща медикамент емулсия, витамините могат да бъдат заместени от невитаминно липофилно лекарствено съединение.

В съставите на изобретението, когато присъства ядливият триглицерид е за предпочитане ribено масло или повече за предпочитане растително масло, по избор напълно или частично хидрогенирано, например, масло от кокосов орех, соево масло, рапично масло, слънчогледово масло, шафранено масло, масло от синапено семе, маслиново масло (зехтин), фъстъчено масло и други. Особено за предпочитане е маслото да бъде едно богато на относително къси мастни киселинни вериги, например, имащи голямо изобилие на C_6 до C_{18} , или по-специално C_8 до C_{12} мастни киселинни остатъци. Особено за предпочитане, пределното тегло на мастно-кисело въглеродно съдържание е в границите C_8 до C_{12} . Алтернативно, маслото трябва да бъде богато на дълги мастни киселинни вериги, например имащо голямо изобилие на C_{16} до C_{22} или по-специално C_{18} до C_{22} мастни киселинни остатъци, особено C_{18} . Мастни киселинни профили могат да бъдат приспособявани като желани при фракционизиране на растително масло или чрез смесване на растителни масла от различни източници. Високо ненаситени мастни киселини обикновено не са за предпочитане.

Маслената фаза, например ядлив триглицерид, когато присъства, и витамин Е или невитаминна лекарствена субстанция, заедно за предпочитане съставят до 20 тегл. % от общото тегло на състава, например до 10 тегл. %, повече за предпочитане до 5 тегл. % от общия състав, по-специално за предпочитане до 3 тегл. %, още по-

вече за предпочитане до 1 тегл. %, например 0.05 до 0.5 тегл. %.

Витамин Е, използван съгласно изобретението, може да бъде в някоя от формите, в които витамин Е може да бъде представен, включвайки производни, аналози, метаболити и биопред-
лественици, т.е. междинни продукти, например алфа-токоферол, алфа-токоферол ацетат, алфа-токоферол кисел сукцинат, витамин Е ТPGS и токотриенол. Обаче, алфа-токоферол ацетат и по-специално d,l-алфа-токоферол ацетат е за предпочитане използван. Витамин Е и ядивният триглицерид (когато присъства), за предпочитане присъстват в тегловни съотношения от 1 : 100 до 100 : 1, повече за предпочитане от 20 : 80 до 98 : 2, още повече за предпочитане от 75 : 25 до 95 : 5, по-специално от 85 : 15 до 93 : 7 или витамин Е трябва да осигурява 80 - 120% от неговата препоръчителна дневна дажба.

Емулгиращият агент използван в съставите на изобретението е за предпочитане фосфолипид. Обаче, емулгиращи агенти могат да бъдат използвани вместо, или като допълнение на фосфолипида на друг мастнокисел естер, например естери на мастни киселини (например C_{16} , по-специално C_{18} мастни киселини) и многоатомни алкохоли (по-специално C_6 алкохоли) или полиоксетилатни техни производни, в частност зрап и tween нейонни повърхностно активни вещества, по-специално полисорбат 80 (т.е. Tween® 80) етоксилан/пропоксилатни блок полимери, например, полосамери, алкил-полиглицозиди и полиакрилово кисели полимери, например карбопол и пемулен тип емулгатори.

Въпреки това, докато такива емулгатори, в частност полисорбат 80, намират употреба във фармацевтичната и диетично-добавъчната област, те обикновено не се предпочитат за използване в хранителните продукти и използването на фосфолипиди в съставите на изобретението е предпочитано.

Фосфолипидът, използван в съставите на изобретението, за предпочитане е глицерофосфолипид, лизофосфолипид или сфингофосфолипид, например сфингомиелин (SPH), цереброзид или ганглиозид.

Примери на глицерофосфолипиди включват фосфатидинови киселини (PA), фосфатидилетаноламини (PE), фосфатидилхолини (PC), фосфатидилглицерофосфати, N-ацил-фосфати-

дил-етаноламини, фосфатидилсерини (PS), фосфатидилинозитолни (PI), фосфатидилглицероли, дифосфатидилглицероли и плазмалогени. Примерите за лизофосфолипиди включват лизофосфатидилхолини, лизофосфотидилетаноламини, лизофосфатидилиндозитолни, лизофосфатидилсерини, лизофосфатидилглицероли, лизофосфатидилглицерофосфати, лизодифосфатидилглицероли, лизо-N-ацилфосфатидилетаноламини и лизофосфатидилови киселини, глицерофосфолипиди, например фосфатидилхолините са особено предпочетени. Фосфолипидът може да бъде природно възникващ, синтетичен или полусинтетичен; обаче фосфолипидите от птичите яйца или природните фосфолипиди получени от растения такива като лецитини са особено предпочетени например соеви, слънчогледови, рапични, царевични или фъстъчени лецитини. Под полусинтетични фосфолипиди се разбира природен фосфолипид, който е подложен на химическа модификация например хидролиза, например ензимна хидролиза с фосфолипази такива като фосфолипаза A_1 , A_2 , B, C или D, особено фосфолипаза A_2 . Могат да бъдат използвани единични фосфолипиди и с комбинации от два или повече фосфолипида. Лецитините получени от растения като цяло съдържат смес от фосфолипиди например PC заедно с едно или повече от PE, PI, PS, PA и SPH. Един пример за особено подходящ достъпен от търговската мрежа хранителен клас фосфолипид е Emultor (достъпен от Lucas Meyer GmbH, Hamburg, DE), обезмаслен, ензимно хидролизиран прахообразен соев лецитин обогатен с лизофосфолипиди. Лецитините са също така особено предпочетени за използване като фосфолипиди поради тяхното токофенолно съдържание и свойствените им антиоксидантни свойства.

Емулгиращото средство например фосфолипидите или мастно-кисело естерните емулгатори, за предпочитане са използвани в получаването и на водната и на маслената фаза преди последващото емулгиране. Тегловното съотношение на емулгиращото средство към общата маслена фаза е за предпочитане от 1 : 3 до 1 : 25, повече за предпочитане от 1 : 5 до 1 : 20, още повече за предпочитане от 1 : 7 до 1 : 15, по-специално 1 : 8 до 1 : 12.

Алтернативно, тегловното съотношение на емулгиращия агент към общата маслена фаза е

от 1 : 5 до 1 : 20, повече за предпочитане от 1 : 10 до 1 : 100, по-специално от 1 : 12 до 1 : 70.

Предполага се, че фосфолипидът или мас-
тно-киселият естер осигуряват масните капчи-
ци в емулсията с поне частична повърхностна
мембрана, която служи да промотира стабилнос-
тта на двете - емулсията и витамините и/или не-
витаминните липофилни лекарства, диспергира-
ни в капчиците. Защитата на липофилните вита-
мини и невитаминни лекарства може да възник-
не като резултат от редукцията на кислородната
дифузия през маслено-водната фазова граница
на емулсионните капчици и желаната концентра-
ция на витамините, други освен витамин Е, в мас-
лената фаза е относително по-ниска в порядък
да има по-ниско съотношение между техните в
масло концентрации и масло-вода фазово-гра-
нична повърхностна област.

Липофилните или хидрофилни витамини,
или невитаминни лекарства или други агенти
(например минерали), присъстващи в състава,
могат да бъдат включени вътре в частиците или
капчиците (например капчици на деоксигениран
воден разтвор) вътре в капчиците от маслена фа-
за на емулсията.

Частиците или капчиците могат да имат ма-
лък диаметър, например 1 до 1000 nm, за предпо-
читане 5 до 800 nm, по-специално 10 до 600 nm.

Частиците или капчиците следователно би-
ха били защитени от експониране на кислород.
Така, вода-в-масло-във-вода емулсия се разг-
лежда също като емулсия на изобретението.

Липофилните витамини, подходящи за из-
ползване в изобретението включват витамин Е,
витамин А, витамин К и/или витамин D, по-спе-
циално витамин А, витамин D и витамин Е, осо-
бено витамин Е. При все това, всеки един от те-
зи витамини, или някаква комбинация от
горепосочените, би била подходяща за използ-
ване в състава на изобретението.

Витамин D, използван в съставите на изо-
бретението, може да бъде в някоя от неговите
различни активни форми, включвайки произ-
водни, аналози, метаболити и биопредшест-
веници, например колекалциферол (витамин D₃),
ергокалциферол (витамин D₂), 1 алфа, 25-дихид-
рокс витамин D, 25-хидрокс витамин D,
1 алфа-хидрокс витамин D и други. Ергокалци-
ферол и, даже повече от това, колекалциферол
се предпочитат. Витамин D₃ е лесно наличен тър-

говски в ядивната маслена фаза, например от
Roche. Такива форми могат да включват ядивни
триглицериди и бе отбелязано, че общото коли-
чество на ядивните триглицериди в общото ко-
личество на ядивните триглицериди в състава мо-
же да включва някои производни от витамин D
смеси.

Витамин А, използван в съставите на
изобретението, може да бъде използван в някоя
от неговите различни активни форми, включвай-
ки аналози, производни, метаболити и
биопредшественици, например ретиноли, есте-
ри на ретинол, дехидроретинол и бета-каротен.
Най-предпочитан в състава на изобретението е
ретинол.

Витамин К, използван в съставите на
изобретението може да бъде използван в него-
вите различни активни форми, включвайки ана-
лози, производни, метаболити и биопредшест-
веници, например фитонадион, менахинон и
менадион.

Водоразтворими витамини, подходящи за
използване в състава на изобретението, включ-
ват тиамин, рибофлавин, ниацин, никотинамид,
витамин B₆ група, биотин, пантотенова киселина,
фолиева киселина, пиридоксин, пиридоксал,
пиридоксамин, инозитол, витамин B₁₂, холин и/
или аскорбинова киселина. Някои от тези вита-
мини, или някои комбинации от горепосочените,
могат да бъдат използвани в състава на изобре-
тението.

Никотинамид, (също познат като витамин
В комплекс) може да бъде използван в някои
налични активни форми, включвайки аналози,
производни, метаболити и междинни продукти.

Тиамин (витамин B₁) може да бъде изпол-
зван в някаква налична активна форма, включ-
вайки аналози, производни, метаболити и
предшественици. Предпочитани форми включ-
ват тиамин пирофосфат, тиамин хидрохлорид и
тиамин монокитрат.

Рибофлавин (витамин B₂) може да бъде
използван в някоя налична активна форма,
включвайки аналози, производни, метаболити и
предшественици. Предпочитани форми включ-
ват рибофлавин, рибофлавин 5' фосфат и рибоф-
лавин 5' натриев фосфат.

Пантотенова киселина (витамин В ком-
плекс) може да бъде използван в някоя налична
активна форма, включвайки аналози, произ-

водни, метаболити, предшественици, както и сол. Като сол се предпочита декспантенол.

Пиридоксин (витамин В₆) може да бъде използван в някоя налична активна форма, включвайки аналози, производни, метаболити и предшественици. (Други витамини В₆ включват пиридоксал и пиридоксамин, които могат също да бъдат използвани в състава на изобретението).

Фолиева киселина (витамин В комплекс) може да бъде използвана в някоя налична активна форма, включвайки аналози, производни, метаболити и предшественици.

Аскорбинова киселина (витамин С) може да бъде използвана в някоя налична активна форма, включвайки аналози, производни, метаболити, предшественици и като сол, по-специално натриев, калиев или калциев аскорбат.

Някои от витамините имат относително ниска водна разтворимост, например рибофлавин и фолиева киселина и те могат да бъдат включени в съставите на изобретението по-скоро в дисперсна форма, отколкото в пълно разтворима форма.

За предпочитане състава на изобретението ще съдържа витамини и/или минерали в граници от 15 до 500% от препоръчаните дневни дажби (RDA), за предпочитане от 30 до 200% RDA, по-специално 80 до 120% RDA за доза.

RDA са специфицирани в Директива на Съвета на Европейския съюз от 24 септември 1990 (90/496/ЕЕС) като изискванията за храната, предписани на етикет за хранителни продукти и са както следва:

Витамин А:	800 microg	
Витамин D:	5 microg	
Витамин Е:	10 mg	35
Витамин С:	60 mg	
Тиомин:	1.4 mg	
Рибофлавин:	1.6 mg	
Ниацин:	18 mg	
Витамин В ₆ :	2 mg	40
Фолиева киселина:	200 microg	
Витамин В ₁₂ :	2 microg	
Биотин:	0.15 mg	
Пантотенова киселина:	6 mg	
Витамин К:	50 microg	45

Препоръчаните дневни количества от витамин В₁₂ и витамин К са взети от "Nordic guidelines for intake of nutrients, 1996".

Излишък, над пределната стойност от витамин, може да бъде използван в състава на

изобретението в порядък да компенсира някакво разпадане.

Витамините, използвани в състава на изобретението обаче, са относително стабилни, и поради това могат да бъдат използвани само малки излишъци, в границите от 0 до 25%, за предпочитане от 0 до 15%, повече за предпочитане до 10%, например 5 до 10%.

Излишък от 10% на витамин А и D ще осигурят срок на съхранение от 18 месеца при стайна температура. Излишък от 5% на витамин Е (DL-алфа-токоферил ацетат) осигурява същия срок на съхранение. За водоразтворими витамини могат да бъдат използвани следните излишъци над предвидената стойност: тиамин нитрат (10%), никотинамид (5%), аскорбинова киселина (25%), пиридоксин хидрохлорид (5%), декспантенол (10%), витамин В₁₂ (20%), рибофлавин (5%) и фолиева киселина (20%).

Желателно е, съставите на изобретението да съдържат: по избор 120 microg до 4000 microg, за предпочитане 640 microg до 960 microg витамин А; по избор от 0.75 до 25 microg, за предпочитане 4 до 6 microg витамин D; по избор 9 mg до 300 mg, за предпочитане от 48 до 72 mg витамин С; по избор 0.21 mg до 7 mg, за предпочитане 1.12 mg до 1.68 mg тиамин (витамин В₁); по избор 0.24 mg до 8 mg, за предпочитане 1.28 mg до 1.92 mg рибофлавин (витамин В₂); по избор 2.7 mg до 90 mg, за предпочитане 14.4 mg до 21.6 mg ниацин (витамин В₃); по избор 0.3 mg до 10 mg, за предпочитане 1.6 mg до 2.4 mg пиридоксин (Витамин В₆); по избор 30 microg до 1000 microg, за предпочитане 160 microg до 240 microg фолиева киселина (витамин В₉); по избор 0.6 microg до 6 microg, за предпочитане 1.6 до 2.4 microg, витамин В₁₂; по избор 0.225 mg до 0.75 mg, за предпочитане 0.12 mg до 0.18 mg биотин; по избор 0.9 mg до 30 mg, за предпочитане 4.8 mg до 7.2 mg пантотенова киселина (Витамин В₅); и/или 7.5 microg до 250 microg, за предпочитане 40 до 60 microg витамин К.

Освен липофилните витамини/невитаминови лекарства, по избор водоразтворими витамини, емулгиращ агент (например фосфолипид), желиращ агент и съгъстител и вода, съставите съгласно изобретението могат, и наистина ще съдържат други физиологично приемливи компоненти, например подсладители,

нишестета, антиоксиданти, изофлавони, бета-каротен, ликопен, разтворими и неразтворими влакна, минерали (например цинк или желязо), оцветяващи средства, рН модификатори (например буфериращи средства или подкиселяващи средства, например лимонена киселина, млечна киселина, ябълчна киселина и др.) консерванти (например бензоати и сорбати), ароматизиращи средства и др.

Съставите от изобретението съдържат модификатор на вискозитета, т.е. материал, който увеличава вискозитета на водната фаза, най-предпочетен комбинация от уплътнител (например гума) и агар агар като желиращо средство, например комбинацията от агар агар и ядлива гума такава като акациева гума, ксантанова гума, арабска гума или гума трагакант. Други примери за съгъстващи средства включват целулозни производни, например метил целулоза, карбоксиметилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, метил хидроксипропилцелулоза и хидроксипропилметилцелулоза и модифицирани нишестета на основата на царевича, картофи, восъчна царевича, пшеница, ориз и тапиока. Комбинацията от желиращо средство и съгъстител като цяло ще бъде използвана при общи концентрации от 0.01 до 5% w/w от общия течен емулсионен състав, по-предпочетено 0.05 до 3% w/w, особено 0.1 до 1.5% w/w. Комбинацията от желиращо средство и съгъстител служи за увеличаване на физичната стабилност на емулсията. Желиращото средство е дефинирано като материал способен да образува гел при разтваряне във вода. Желиращите средства включват агар агар алгинати, по-специфично Na-алгинат, K-алгинат, NH_4 -алгинат, Mg-алгинат или Ca-алгинат, пропилен гликолов алгинат, йота-карагинан или ламбда карагенан, по-специфично висша ацилна геланова гума или нисша ацилова геланова гума, пектини, по-специфично висш метоксилов пектин или нисш метоксилов пектин или желатин, по-специално желатин от животински или рибен произход. Желиращото средство за предпочитане е използвано при концентрация от 0.02 до 1% w/w от целия състав, по-предпочетено 0.03 до 0.4% w/w, особено 0.04 до 0.3% w/w. Желиращото средство е агар агар и това е особено предпочетено използвано заедно с една или повече ядливи гуми например акациева гума и гуар гума. Съгъстителът е за предпочитане използван

в концентрация от 0.05 до 1.5 тегл. % от целия състав.

Съставите от изобретението са предназначени за орално приемане. За орално приемане, съставите е желателно да съдържат подсладителни и ароматични средства за подобряване на тяхното приемане от потребителя. Подсладителите, които са използвани могат да бъдат природни подсладителни например моно, ди и полизахариди, например захароза, фруктоза, фруктоолигозахариди, (олигофруктози), глюкоза, глюкозен сироп, инвертна захар, малтодекстрини или захарни алкохоли такива като сорбитол, сорбитолов сироп, малтитол, малтитолов сироп, лактитол, манитол, ксилитол, изомалт, и др., или изкуствени подсладителни. Примерите за силни изкуствени подсладителни включват аспартам, ацесулфам К, неохесперидин дихидрохалкон, тауматин, захарин, захаринови соли (т.е. натриев захарин) и цилатами и цилатамова киселина. Единичен подсладител или комбинация от два или повече подсладителни могат да бъдат използвани. Предпочетените природни подсладителни са захар и фруктоза обикновено използвани като сиропи със 70% твърда част (при изсушаване), също така сорбитол като 70% сироп, и фруктоолигозахариди. Специфично предпочетена комбинация е аспартам и ацесулфам К, например в 2:1 до 1:2 тегловно съотношение, особено 0.9:1 до 1:0.9 съотношение.

Специално предпочитана комбинация от аспартам, ацесулфам и инулин и/или фруктоолигозахариди е използвана като комбинация, имаща синергитичен вкусов ефект, относително ефективно подражавайки сладкия ефект на захар и маскираща грубия, суров вкус на изкуствените подсладителни. Фруктоолигозахариди, които могат да бъдат получени чрез частична хидролиза на инулин са налични под търговското име Raftilose от Orafit SA, Tiener, Белгия, която фирма също снабдява с инулин под търговското име Raftiline.

Фруктоолигозахариди са също налични под търговското име Actilight от Beghin-Meiji Industries, Neuilly-sur-Seine, Франция. Обикновено инулинът и фруктоолигозахарид ще бъдат използвани в 100-5000 тегл. ч. за 2 тегл. ч. аспартам и ацесулфам.

Съдържанието на подсладител в съставите на изобретението ще зависи от конкретния из-

ползван подсладител и от това дали съставът е бил разреден преди консумация. По този начин съдържанието на подсладителя ще бъде избрано така, че да се придаде приятна за консуматора сладост. Обикновено съдържанието на подсладителя ще бъде от 0.05 до 1 тегл. % като пределното съдържание на използваните изкуствени подсладители е например около 0.1 до 0.3 тегл. %.

Където са използвани натурални подсладители (например инвертна захар или фруктоза) те могат обикновено да представляват 20-50 тегл. % повече за предпочитане 30-50 тегл. % от общото тегло на състава, върху суха твърда база.

За съставите, предвидени за юноши и деца, които не се нуждаят от нискокалорични продукти, натуралните подсладители (например захарни алкохоли) и не-карциногенни подсладители могат да бъдат предпочетени пред изкуствените подсладители.

За продукти, предвидени за калорично-осъзнати възрастни обаче, изкуствените подсладители могат да бъдат предпочитани.

Примери за ароматизиращи агенти, използвани в съставите на изобретението включват плодови (например ананас или цитрус) концентрати и концентрирани водни или неводни ароматизатори, такива като ароматизиращи масла, например цитрусови масла (например студено пресовано портокалово масло (B.P.)).

Портокалов концентрат, например 65 Brix портокалов концентрат е обикновено подходящ. Ароматизиращият агент ще бъде използван в концентрация, достатъчна да придаде на състава приятен вкус, по избор след разреждане. Между впрочем примерен 65 Brix портокалов концентрат може да бъде използван при концентрация от 1 до 20 тегл. % отнесено към общата емулсия, за предпочитане от 2 до 15 тегл. %. Алтернативно, студено пресовано портокалово масло BP може да бъде използвано при концентрация от 0.04 до 0.3 тегл. %, за предпочитане от 0.06 до 0.2 тегл. %, отнесено към общата емулсия.

Трябва да се признае, че използването на ароматизаторите или подсладителите, които са разтворими във водна фаза (например плодови концентрати или цитрусовата киселина) могат да въздействат на разтворимостта на витамините в тази фаза и те могат да бъдат необходими в такива случаи, за да разреждат течната фаза, за да предотвратят утаяване. Съответно, подкисли-

телите, такива като млечна киселина и водоразтворимите ароматизатори, такива като цитрусови масла или водоразтворими ароматизатори, такива като ягодов, малинов, силни плодове, екзотични плодове, прасковени и кайсиеви ароматизатори и други нецитрусови ароматизатори; такива като ананасов концентрат, се предпочитат.

Където е използвано ароматизиращо масло, то може да бъде диспергирано в маслената фаза заедно с липофилните витамини или невитамините липофилни лекарства, или като комбинация от тях, или алтернативно и за предпочитане ароматизаторът и липофилните витамини и/или невитаминови лекарства са отделно диспергирани в цялата емулсия - в този случай някакъв ефект на ароматизиращото масло върху витаминната стабилност може да бъде минимизиран. При тези обстоятелства фосфолипидът или друг емулгатор е за предпочитане разтворен в ароматизиращото масло и двете маслени фази, едната съдържаща ароматизиращото масло и другата - съдържаща липофилните витамини и/или невитаминови липофилни лекарства се смесват интензивно с водната фаза. Това може да бъде направено поотделно (като двете емулсии след това бъдат смесени заедно) или последователно (като първата маслена фаза, обикновено витаминната фаза, бъде интензивно смесена с някоя или всички от водните фази, и втората маслена фаза след това бива интензивно смесвана с резултантната емулсия), по избор след разреждане на тази емулсия.

Обикновено ниската плътност на маслата в дисперсната фаза на емулсията е една от главните причини за физическата нестабилност с резултантно разслояване на емулсията. Плътността на портокаловото масло BP е в границите от 0.85 до 0.88 g/ml и така много по-малка отколкото плътността на набъбнала водна фаза, която в този случай е в граници от 1.16 до 1.23 g/ml, например 1.16 до 1.19 g/ml. Избирайки подходяща желираща и концентрираща система, се контролира критичната точка по отношение предотвратяването на сепарация на двете фази. Желиращата и концентриращата система, използвани за рецептурите в това изобретение са изключително важни в този аспект. Тази система проявява гел-зол-гел свойства, когато се прилага тангенциално налягане.

Водната фаза има гелна структура при

покой, която заключава емулсионните капчици в триизмерната мрежа на желиращите и уплътняващи агенти. Емулсията ще се образува лесно, когато се приложи само слаб натиск, обръщайки бутилката на другата страна или разклащайки я. Емулсията постепенно ще намалява вискозитета си в устата и така не се усеща като лигава (мазна) от консуматора.

Подходящи стабилизатори за използване в съставите на изобретението включват хранителен клас стабилизатори, например калиеви и натриеви соли на сорбинова, бензоена и пара-хидроксibenзоена киселини. Специално се предпочита калиев сорбат. Стабилизаторът ще бъде използван обикновено в концентрации от 0.05 до 1.5 тегл. %, отнесено към общата емулсия, за предпочитане 0.1 до 0.3 тегл. %.

Като оцветяващ агент може да бъде използван например бета-каротен. Бета-каротенът дава емулсия в оранжев цвят, която е подходяща при портокалово ароматизиране, т.е. където е използван един портокалов ароматизатор.

Бета-каротенът може да бъде използван като една маслена суспензия (бета-каротен 30% FS от Roche) или студено-водно разтворен бета-каротен (бета-каротен от 7% CWS от Roche).

Подкисляващи агенти, например млечна или ябълчна киселина, могат да бъдат включени в съставите на изобретението. Млечна киселина, налична в 80% разтвор като Purac 80 от Purac Biochem BV се предпочита. За предпочитане pH на емулсията трябва да бъде нагласено по-ниско от pH 6, повече за предпочитане по-ниско от pH 5, например в граници от 3 до 5. Където са използвани фруктоолигозахариди в съставите на изобретението, pH е желателно да се запази около 4, за да се избегне хидролиза.

В едно предпочитано изпълнение на изобретението физиологически поносимо неорганично съединение, в нанометричен размер (например 1 до 1000 nm, за предпочитане 5 до 800 nm, по-специално 10 до 600 nm) се добавя към дисперсната фаза на емулсията в порядък за по-нататъшно стабилизиране на маслено-водната емулсия. Използваното неорганично съединение е желателно да бъде с по-висока плътност отколкото маслената фаза, и за предпочитане също с по-висока плътност отколкото водната фаза. Подходящи неорганични съединения включват калциеви соли, т.е. калциев карбонат, калциев

лактат, калциев глюконат, калциев цитрат, калциев малеат, калциев хидроксид и калциев фосфат, за предпочитане калциев карбонат. Други подходящи съединения включват натриеви соли, магнезиеви соли и цинкови соли. За предпочитане, неорганичното съединение е калциев карбонат, което е търговски налично в нанометричен размер. Така неорганичното съединение увеличава плътността на маслената фаза и може, ако се желае, да бъде използвано в количество достатъчно за да образува една изодензна плътна масло-във-вода емулсия.

Така разгледано от един по-следващ аспект, изобретението осигурява водно емулсионен състав, имащ непрекъсната водна фаза, съдържаща желиращ агент и сгъстител и по избор, едно физиологично поносимо количество на поне един водоразтворим витамин и/или невитаминно лекарство, и прекъсната маслена фаза, съдържаща поне един липофилен витамин и/или невитаминно лекарство и по избор един ядивен триглицерид; указаният емулсионен състав по-нататък съдържа най-малко един емулгиращ агент, за предпочитане избран от ядивни фосфолипиди и мастно кисели естери; указаната маслена фаза съдържа най-малко едно от: (i) капчици на прекъсната водна фаза, съдържаща физиологично активно и полезно съединение, разтворено в тях, (ii) една неорганична част, и (iii) едно невитаминно липофилно лекарствено съединение.

Съставите на изобретението са масло-във-вода емулсии, за предпочитане с ограничено маслено (триглицериди) разпределение на капчици с размер (т.е. диаметър, измерен например чрез тънкослойна микроскопия и сравнен с 1 до 10 microm скала), в граници от 1 до 5 microm, повече за предпочитане 1 до 4 microm, още повече за предпочитане 2 до 4 microm. Емулгирането е за предпочитане ефективно по такъв начин, че да има само фракция на капчиците малко над пределната големина, т.е. капчици над 5 microm в диаметър. Това може да бъде постигнато чрез смесване на водната фаза в маслената фаза, използвайки смесител с висока интензивност, високоскоростна колоидна мелница (Koguma, Ytron, Siverson or Ystral) или хомогенизатор с високо налягане (микро флуидизер), например високооборотен роторно-статорен смесител, наличен например от Ystral GmbH, Dottingen, DE.

Един пример на подходящ смесител е Diax 600 с 20 G или 20 F колона. Една линейно дисперсионна камера (например Diax 600, тип 22/Z) е за предпочитане използвана, като така може да сме сигурни, че е въведен малко или не е въведен въздух в емулсията.

Би било може би по-резултантно да се създаде емулсия, използвайки само част от водната фаза и след това да се добави емулсията към останалата порция или порции на водната фаза.

В малък мащаб, методът на изобретението, за предпочитане въвежда приготвянето на най-малко две, и повече за предпочитане най-малко три, водни състава и най-малко един, за предпочитане два, неводни състава. Първият воден състав съдържа разтвор на съгъстващия агент (например растителна смола или смес от растителни смоли, например галактоманан) и стабилизатор и порция от това може да бъде използвана за приготвяне на предварителна емулсия. Останалата част бива комбинирана с втори воден състав, който е воден разтвор на желиращ агент (например агар-агар). Витаминната прахова смес и/или невитаминното лекарство могат да бъдат разтворени или диспергирани във или първият, или вторият водни разтвори или в комбинирания воден състав; за предпочитане, обаче витаминната прахова смес и/или невитаминното лекарство е диспергирано в трети воден състав, по избор заедно със следващите компоненти, такива като подсладител, и този трети воден състав е смесен в комбинирания преди воден състав, или за предпочитане след предварителната емулсия, с която също е смесен. Предварителната емулсия на мастни разтворими витамини, или незитаминни липофилни лекарства, или комбинация от тях, с по избор ароматизиращи масла и водна дисперсия на витамини, за предпочитане, се добавя към главния разтвор при температура 24 до 26°C. Това осигурява възможност потенциалният процес на загуба на витамини и/или невитаминови медикаменти да бъде минерализиран. Където е използван маслен компонент такъв като ароматизиращо масло, който има потенциал да редуцира маслено разтворимата витаминова (по-специално витамин А и витамин D) стабилност, се препоръчва да се приготвят два маслени състава, първият съдържащ витамини и емулгатор, например фосфолипид) и втория съдържащ емулгатор (например същия фосфолипид) и следващия

маслен компонент.

В метода от изобретението, желиращото средство агар агар трябва да бъде загрят във водна среда до температура по-висока от неговата точка желиране, например, 95 до 100°C, с цел да се разтвори. Обаче витамините не трябва да бъдат излагани на температура по-висока от 40°C, по-предпочетено не по-висока от 30°C. Охлаждането на течния разтвор може да бъде проведено с добавянето на следващ разтвор, такъв като сорбитолов и/или уплътнителен разтвор (гуарова гума и/или акациева гума) към разтворите. По време на охлаждането на агар уплътняващите средства и на набъбващия подслаждащ разтвор трябва да се внимава за предотвратяването на образуването на гел. Агар агар разтворът трябва да бъде охладен до около 32 до 28°C като се използва внимателно разбъркване. Разбъркването е такова, че вискозитетът не надвишава 3000 mPa.s (cps), за предпочитане 2500 mPa.s (cps), особено 1500 mPa.s (cps), при охлаждане до 25°C.

Целият обем от вода, който е използван е за предпочитане запазен при изискуемия минимум, за да се запазят витамините (когато присъстват) стабилни в разтвора. Пропорциите на тази вода, използвана за да бъдат получени различните водни състави, ще бъде избрана обикновено поне да бъде най-малко минимума изискуем, за да се произведат разтворите, които могат да бъдат излети или смесени заедно, така, че общото желано водно съдържание може да бъде достигнато чрез добавяне на вода или водни разтвори на следващите компоненти. В този случай загубите от изпаряване при разваряването на компонентите трябва да бъде компенсирани.

По избор произвеждането и боравенето се осъществява в инертна атмосфера (например азот или инерти (например инертен газ)), под парциален вакуум или азотно инжектиране, така че да бъде минимизиран контакта с кислород на витамин D, витамин А и витамин Е. Алтернативно, контакта с кислород може да бъде редуциран чрез приготвяне на липофилния витаминен състав и емулгирайки го с разтвор от съгъстител под инертна атмосфера.

За приготвяне на емулсии, съгласно изобретението е използван високо напречно сръзващ роторно-статорен смесител или за предпочитана

не еднолинеен високоскоростен дисперсионен роторно-статорен смесител.

Едно предпочитано изпълнение на приготвяне в малък мащаб на емулсия съгласно изобретението, съдържа следните стъпки:

1. Подгряване на първата доза вода до 60°C.

2. Добавяне на агар-агар заедно с калиев сорбат и диспергиране с високоскоростен смесител.

3. Подгряване до 95°C, за да се разтвори агар-агара до получаване на течност (А).

4. Поддържане на течност (А) над гелната точка (28-35°C), например при 50°C.

5. Подгряване на втората доза вода до 70°C.

6. Добавяне на акациева смола : смола гуар - смес в съотношение 65 : 35 и диспергиране с високоскоростен смесител до получаване на течност (В).

7. Поддържане на течност (В) при температура над гелната точка на течност (А), например при 50°C.

8. Изнасяне на фракция, например 5 - 10% от течност (В), охлаждане до около 30°C и разреждане с вода, за да се редуцира вискозитета до подходящо ниво за емулгиране и да редуцира излагането на липофилните витамини на повишени температури. Резултантната течност е течност (С).

9. Комбиниране на останалата част от течност (В) с течност (А) и поддържане на резултантната течност, течност (D) над гелната точка, например при 50°C.

10. Добавяне на разтвор на сорбитол и температурата постепенно се редуцира до 30-35°C.

11. Декспантенол се подгрява леко на водна баня, така че той да може лесно да се прехвърли и след това се добавя към главната течност (D).

12. Добавя се лецитин към DL-алфа-токоферол ацетат и се загрява до 50°C, за да се разтвори лецитина и се охлажда до около 30°C.

13. Добавят се липофилни витамини (например витамин А, витамин D, бета-каротен и витамин К) към получената течност (Е).

14. Смесва се цитросово масло (например портокалово масло) с лецитин и се загрява леко, например до около 30°C, за да се разтво-

ри лецитина. Резултантната течност е течност (F).

15. Течност (Е) се добавя бавно към течност (С) във високо интензивен смесител, за да се получи предварителна емулсия. След това се размесва течност (F) също във високо интензивен смесител (т.е. Diax 600 дисперсна машина с 20 G колона). Резултантната предварителна емулсия е течност (G).

16. Смесва се витаминно-прахова микстура (т.е. никотинамид, тиамин мононитрат, рибофлавин, пиридоксин, хидрохлорид, фолиева киселина, витамин B₁₂ и сорбитол) заедно с аскорбинова киселина и лимонена киселина монохидрат в порция вода с високо интензивен смесител с дисперсионна колона, за да се получи течност (H).

17. Охлажда се главната течност (D) до около 25°C и се добавят течност (G) и течност (H). Хомогенизирант се смесите в продължение на 2 min с високо интензивен смесител с дисперсионна колона, внимавайки да не се въведе въздух в сместа.

18. Резултантната смес се пълни в бутилки и по избор се запечатва под азот.

Използваните контейнери могат да бъдат контейнери за единична доза, например бутилки, сашета (торбички), мускали и други; обаче мултидозните контейнери са предпочитани, например 50 до 1000 ml бутилки, за предпочитане бутилки от 500 ml. Ако контейнерите са светлопропускливи, те за предпочитане са кафяво оцветени, например кафяво оцветени PET. Преди да се запечатат контейнерите, над най-високото им място емулсията, ако се желае, бива продухвана със свободен от кислород газ, например азот.

Както бе отбелязано по-горе, деаерация или азотно инжектиране, по избор се използва през време на приготвяне на емулсионния продукт, за да се изключи кислорода.

Такива емулсии могат да бъдат използвани директно.

Алтернативно, такива емулсии могат обикновено да бъдат разреждени, като на 1 част се разрежда с 5 части обемни от разреждателя, например чешмяна вода или минерална вода, мляко, плодов сок, или някакво друго свободно от алкохол питие. Когато е използвана вода, резултантният разреден състав може да бъде чиста течност или нечиста течност с подходящ

ароматизатор.

В един следващ аспект на изобретението, емулсията може да бъде изсушена, например използвайки обикновените пулверизиращи сушилни или сублимиращи сушилни техники, за да се образува един емулсионен концентрат. Така разглеждано от един по-нататъшен аспект, изобретението осигурява емулсионен концентрат, съдържащ капчици на едно ядивно масло, диспергирано в желиращ агент, съгъстител и емулгиращ агент, като указаният емулсионен концентрат съдържа най-малко един липофилен витамин.

Разглеждано от още по-нататъшен аспект, изобретението осигурява метод за приготвяне на емулсионния концентрат съгласно изобретението, като указаният метод включва сушене, за предпочитане пулверизиращо сушене или сублимиращо сушене, течна емулсия, имаща непрекъсната водна фаза, съдържаща желиращ агент и съгъстител и прекъсната ядивна маслена фаза. Указаната емулсия по-нататък съдържа най-малко един емулгиращ агент, за предпочитане един избран от ядивни фосфолипиди и мастно-кисели естери.

В едно изпълнение на изобретението, методът съдържа сушене на течна емулсия, където указаната течна емулсия в нейната прекъсната маслена фаза съдържа невитаминно липофилно лекарство-соединение. В следващо изпълнение на изобретението, методът включва сушене на течна емулсия, където указаната течна емулсия съдържа в непрекъсната нейна водна фаза невитаминно лекарство-соединение.

В едно още по-следващо изпълнение на изобретението, методът включва сушене на течна емулсия, където указаната течна емулсия съдържа в нейната прекъсната маслена фаза невитаминно липофилно лекарство-соединение и по-нататък съдържа в нейната прекъсната водна фаза едно невитаминно лекарство-соединение.

В едно изпълнение на изобретението, методът включва сушене, за предпочитане сушене чрез пулверизиране или сушене чрез сублимиране на течна емулсия, където липофилните или хидрофилни витамини, или други агенти (например минерали и/или невитаминни лекарства) присъстват в частиците или капчиците (например капчици от деоксигенатен воден разтвор). Вътре в капчиците е маслената фаза на емулсията.

Частиците или капчиците могат да имат ма-

лък диаметър, например 1 до 1000 nm, за предпочитане 5 до 800 nm, по-специално 10 до 600 nm. Частиците или капчиците следователно биха били защитени от излагане на кислород. Така, суха вода-в-масло-във-вода и емулсия-в-емулсия емулсии са също състави съгласно изобретението.

В предпочитано изпълнение, методът на изобретението съдържа сушене, за предпочитане сушене чрез пулверизиране или сушене чрез сублимиране, течна емулсия, имаща физиологично поносимо неорганично съединение с нанометричен размер (например от 1 до 1000 nm, за предпочитане 5 до 800 nm, по-специално 10 до 600 nm), например частици калциев карбонат.

Тези частици служат да стабилизират емулсията. Използваното неорганично съединение е желателно да бъде с по-висока плътност отколкото маслената фаза, и за предпочитане също с по-висока плътност отколкото водната фаза. Подходящи неорганични съединения включват калциеви соли, т.е. калциев карбонат, калциев лактат, калциев глюконат, калциев цитрат, калциев малеат, калциев хидроксид и калциев фосфат, за предпочитане калциев карбонат. Други подходящи съединения включват натриеви соли, магнезиеви соли и цинкови соли. За предпочитане, неорганичното съединение е калциев карбонат, който е търговски наличен в нанометрична големина. Един пример на такова съединение е Calofort® U наличен от специални минерали. Calofort® U е преципитиран калциев карбонат, който се състои от ултрафини калциеви кристали, със среден размер на първична частица от 70 nm. Калциевият карбонат има плътност от 2.7 g/cm³ и така добре задоволява нарастването на плътността на маслената среда, за да формира една изодензна масло-във-вода емулсия. Неорганичното съединение така увеличава плътността на маслената фаза и може, ако се желае, да бъде използвано в количества, достатъчни да образуват една изодензна масло-във-вода емулсия. Така един емулсионен концентрат, съдържайки неорганично съединение в нанометричен размер също се разглежда като състав съгласно изобретението.

Ядивното масло използвано в този аспект може например да бъде или да съдържа един ядивен триглицерид и/или витамин Е.

Емулсията, която се суши, за предпочи-

тане съдържа желиращ агент (например агар-агар), съгъстител (например гуар смола и/или акациева смола) и емулгатор (за предпочитане избран от явивни фосфолипиди и мастни кисели естери, например фосфолипид, такъв като лецитин).

Където сушенето е сушене чрез сублимиране, водната фаза на емулсията, за предпочитане съдържа най-малко един водоразтворим витамин и маслената фаза, за предпочитане съдържа най-малко един липофилен витамин.

Където сушенето е сушене чрез сублимиране, водната фаза на емулсията може да съдържа концентрирани лиофилизирани спомагателни вещества, например захароза, сорбитол, лактоза, малтодекстрин, малтоза или манитол.

Когато сушенето е сушене чрез пулверизиране, емулсията може да бъде свободна от витамин (или свободна от витамини други освен витамин Е) с витамини, които биват инжектирани вътре в атомизираната зона на пулверизирания сушител.

Алтернативно, където сушенето е сушене чрез пулверизиране, емулсията може да бъде свободна от витамин (или свободна от водоразтворими витамини), с витамини, които биват инжектирани вътре в атомизираната зона на пулверизация сушител.

Водната фаза на емулсията може да съдържа твърд носител, например захароза, сорбитол, лактоза или малтодекстрин, за да се осигури емулсионен концентрат с набъбване и маса.

Емулсионният концентрат може да бъде възстановен във вода, за да образува една масло-във-вода емулсия за консумация или за понататъшно разреждане преди консумация. Емулсионният концентрат може да бъде пакетирен в сашета (торбички) или капсули, компресиран в таблетки или рецептуриран в някаква подходяща твърда дозираща форма.

Сушене чрез сублимиране може да бъде осъществено с помощта на конвенционално сушачо чрез сублимиране оборудване, такова като Steris, Германия или Usi-Froid, Франция. Сушилният процес чрез сублимиране за витамин, минерал и/или невитаминна лекарствена емулсия, в малък мащаб на приготвяне, обикновено ще въвлече в сушене чрез сублимиране емулсия със суха материя (т.е. не-водна), със съдържание до 60% wt, за предпочитане при-

лизително 20% wt. Емулсията сублимира при -80°C и се запазва при тази температура в продължение на 1 до 12 h. Първичното сушене се извършва чрез запазване на емулсията в продължение на 12 до 144 h при налягане от 0.01 до 0.04 hPa, а температурата на стелажите (полиците) от -45 до -65°C и кондензираща температура от -80 до -90°C. Вторичното сушене се извършва чрез увеличаване на налягането до 0.1 hPa и увеличаване на температурата на материала до температурата на околната среда. Времето на вторичното сушене е 6 до 24 h. Сушенето чрез сублимиране е ограничено чрез вентилиране на сушилната камера със сух азот.

Сушенето чрез пулверизиране обаче, е предпочитана технология, което се дължи на това, че тази технология бива по-евтина и подходяща за висок обем продукти. Оборудването за сушенето чрез пулверизиране може да бъде доставено от AVP Anhydro или GEA Niro A/S, двете от Дания. Методът на сушене чрез пулверизиране за витаминна и/или минерална емулсия обикновено въвлеча пулверизиращо сушене на емулсия със суха материя (т.е. неводна), съдържаща до 60% wt, за предпочитане приблизително 50% wt, и с температура на течността в граници от 30 до 50°C, за предпочитане 40-50°C, повече за предпочитане 30-40°C. Температурата на входящия въздух от 100-180°C (например 160-180°C) в малък мащаб на получаване и 180-250°C в голям мащаб на получаване, и в двата случая с температура на изпускан или изходящ въздух от 60-100°C (например 60-80°C), или течната емулсия се пулверизира, например чрез въртящ се пулверизатор при скорост на ротация от 20 000 - 35 000 rpm, или чрез пулверизационна доза при налягане от 160-180 bar и с инжектиране на финозърнест продукт, витаминна предварителна смес и фини кристали от твърд носител в пулверизиращата зона. По избор, частичките, за предпочитане кристални, повече за предпочитане фини кристали от захароза, сорбитол, лактоза или малтодекстрин се добавят също в пулверизиращата зона. Емулсията е получена обикновено с помощта на хомогенизатор с високо налягане, или с високо интензивен смесител с резултатни маслени капчици, имащи диаметър в субмикронни граници до 1-2 microm. Водните разтворими витамини и/или минерали могат да бъдат добавени като сухи ингредиенты

във формата на предварителна смес и заедно с финозърнестите продукти или кристали на твърд носител, например захароза, сорбитол, лактоза или малтодекстрин в пулверизиращата зона от върха или от дъното на пулверизиращия сушител. Може да бъде използван правотоков, противотоков или със смесен поток сушител. Към пулверизиращата сушилна система тук може да бъде включен и плаващ пълнеж на базата на сушилна камера, където водоразтворимите витамини и/или минерали могат да бъдат добавени като сухи инградиенти във формата на предварителна смес и заедно с финозърнестите продукти или кристали на твърдия носител, например захароза, сорбитол, лактоза или малтодекстрин. И в двата процеса се получават свободни агломерати, които проявяват добра разтворимост и качества на потока, т.е. агломератите ще бъдат диспергирани веднага след като се смесят с воден разредител.

Дозите на състава на изобретението могат да бъдат взети между храненето или с храненето и са подходящи за възрастни хора с намалена стомашно-киселинна секреция.

Съставите на изобретението могат да бъдат използвани за терапевтично или профилактично лечение и това формира по-нататъшния аспект на изобретението. Разглеждано от този аспект изобретението осигурява метод за лечение на човешки и животински обекти срещу състояния, свързани с витаминен дефицит (например бери-бери, нукталопия, мегалобластова хематопоеза, пернициозна (злокачествена) анемия, хипопротромбинна анемия, пелегра (алпийски скорбут), псилоза (тропическа диария), скорбут, рахит).

Указаният метод включва орално приемане от указания обект на състав или добавка съгласно изобретението, по избор последвано от тяхното разреждане във физиологически поносима водна течност.

Така ще бъде ясно за специалиста от областта на техниката, че съставите, процесите и методите на изобретението биха били разширени до рецептурите на други хранителни добавки. Например, съставът на изобретението може да се използва, за да се предпишат в рецептура мулти-минерални състави, комбинирани мултивитаминни и минерални състави. Така, в едно предпочитано изпълнение, съставите на изобретението включват мултиминерали, такива като цинк,

желязо, калций, йод, магнезий и фосфор.

За предпочитане, минералите присъстват като неорганични и/или органични соли във водната фаза на състав, например като калциев лактат, цинков сулфат, калиев йодид, феросулфат и/или магнезиев карбонат. Подходящи съединения са добре познати в областта на техниката.

За предпочитане, минералите са в комплекс с подходящи хелатни агенти, такива като аминополикарбонови киселини (например EDTA или DTPA), за да предотвратят окислението на витамините във водната фаза. Разтворимите минерални соли могат да бъдат използвани в еквиволарни концентрации, с пирофосфат, за да дадат пирофосфатни комплекси.

Минералните, по избор присъстват при 15 до 500% RDA, за предпочитане 80 до 120% RDA, както са определени от Директивата на Съвета на Европа (посочена по-горе)

Калций:	800 mg
Фосфор:	800 mg
Желязо:	14 mg
Магнезий:	300 mg
Цинк:	15 mg
Йод:	150 microg
Мед:	2 mg
Манган:	1 mg
Хром:	50 microg
Селен:	40 microg
Молибден:	150 microg

Следващ аспект на настоящото изобретение е да осигури комплекси за възстановяване в първоначалното състояние на емулсионния състав на изобретението. Показано от този аспект на изобретението се осигурява комплекс, включващ първи контейнер, съдържащ физиологически поносима водна течност - например вода или воден разтвор, и втори контейнер, съдържащ концентрат съгласно изобретението, например емулсионен концентрат.

Комплексите на изобретението могат също да включват дозиращи и/или смесващи контейнери.

Първият контейнер може да бъде по същество свободен от витамин и/или минерал, и/или невитаминно лекарство. Алтернативно, той може да съдържа разтворени или диспергирани витамини и/или минерали. За предпочитане, първият контейнер съдържа стерилна вода, по из-

бор с витамини, минерали, ароматизатори, подсладител и други разтворени вътре в нея.

В едно последващо предпочитано изгълнение на изобретението, невитаминните липофилни лекарства могат да бъдат включени в маслената фаза на емулсията и/или хидрофилните невитаминни лекарства могат да бъдат включени във водната фаза на емулсията заедно със или в отсъствие на липофилни и/или хидрофилни витамини.

Показано от този аспект, изобретението осигурява фармацевтичен състав в емулсионна форма, съдържаща прекъсната маслена фаза, съдържаща едно ядивно масло с по избор разтворено или диспергирано вътре невитаминно лекарство-соединение, за предпочитане липофилно невитаминно лекарство-соединение или смес от съединения, и една непрекъсната водна фаза, съдържаща желиращ агент и подсладител (например гуар и/или акациева смесла) и емулгиращ агент (за предпочитане избран от ядивни фосфолипиди и мастни кисели естери) и по избор хидрофилно невитаминно лекарство-соединение или смес от съединения.

Представяне или изразяване на липофилното невитаминно лекарство-соединение в тази емулсионна технология може да има предимството на увеличаване на бионаличността, поспециално на оралната бионаличност на невитаминно лекарство, специално слабо водоразтворимо лекарство, дължащо се на представяне в лесно абсорбируема форма, такава като разтваряща и/или разтворима форма. От стомашно-чревния тракт липофилното невитаминно лекарство може да бъде или абсорбирано по обичаен начин вътре в порталната кръв или чрез лимфатична абсорбция. Лимфатична абсорбция е възможна, защото мастни киселини и жлъчни соли присъстват през време на храносмилането. Липофилната невитаминна лекарствена субстанция може да бъде абсорбирана във връзка с мастно-киселите/жлъчно-киселата мицеларна фаза и следователно да бъде присъединена в образуването на хиломикрони, които се транспортират в лимфатичната циркулация. При абсорбцията като мастни глобули в лимфатичната система, липофилното невитаминно лекарство не преминава през никакъв междинен стадий, което често е скоростно лимитираща стъпка за абсорбция на незадоволително разтворими и липофилни не-

таминни лекарства.

Бионаличността на лекарствата, както са изложени на първия минал метаболизъм в стомашно-чревния тракт или в черния дроб биха могли да увеличат продължителността на абсорбцията в лимфатичната система.

Следващо предимство, дължащо се на улеснената абсорбция може да бъде увеличаване на абсорбционната скорост и така да се постигне бързо начало на клиничен ефект.

Нещо повече, въвличането на невитаминната лекарствена субстанция в липидната фаза на емулсията може да защити молекулите на лекарството от киселинното обкръжение в стомаха и поради това да защити лекарството от разпадане в стомашния флуид, резултиращ в увеличаване на бионаличността.

Терминът "лекарствено съединение", както е използван тук, не включва основните хранителни вещества или техни биопредшественици, т.е. витамини, триглицериди и др.

Примери на липофилни невитаминни лекарства, кандидати за дисперсната фаза и хидрофилни невитаминни лекарства за водната фаза, специално релевантни за вътрешно приемане са: аналгетици, такива като синтетични опиоиди (например фентанил, алентанил, суфентанил) и нестероидни противовъзпалителни лекарства (например напроксен, фенилбутазон, ацетилсалицилова киселина), течни рецептури на противоконвулсивни средства, такива като карбамазепин, фенитоин и бензодиазепини (например диазепам, клоназепам, мидазолам и нитразепам), адренергични средства (например лоратадин и псевдо-ефедрин, акривастин и псевдо-ефедрин), изкашлящи/разтварящи слюзта средства (например бромхексин, амониев хлорид, ацетил цистеин, карбоцистеин, кокилана, креозот, домидол, гуафенезин, сенедарут, терпин хидрат), антитусиви (противокашлячни) (например кодеин, декстрометорфан, носкапин, етилморфин, ацетилдихидрокодеин, бензонатат, хлорфедианол, клобутинол, димеморфан, дротеканол, левопропоксифен, морсифон, тебакон, зиперипол), антихистамини (например акривастин, цетиризин, ебастин, дексхлорфенирамин, декстромфенирамин, флунаризин, пизотифен, триметобензамид), противоифективни, включващи антибиотици като пеницилини, цефалоспорици, беталактамни антибиотици, аминокликозиди, тетрацик-

лини, хлорамфеникол, макролиди, клиндамицин, спектиномицин, полимиксин В, колистин, ванкомицин, бацитрасин, изониазид, рифампин, етхамбутол, стрептомицин, пиразинамид, етионамид, циклосерин и аминосалицилова киселина; неопи- 5 оидни аналгетици (например парацетамол, ацетилсалицилова киселина, ибупрофен) са също полезни, по-специално при лечение на деца и старци.

Абсорбцията на редица други биологично 10 активни липофилни и/или слабо разтворими субстанции може да бъде подобро след използване на емулсионната технология. Примери за такива субстанции са: кортикостероиди (например хидрокортизон, преднизон, преднизолон); андрогени (например тестостерон, нандролон); прогестогени (например прогестерон, норетистерон, даназол); естрогени (например мегастол, етинилестрадиол, местранол); лекарства за лечение на болестта на Паркинсон (например леводопа, 20 карбидопа), антиконвулсанти (например карбамазепин, фенитоин), гъбични агенти (например гризеофулвин, клотримазол); антибактериални агенти (например ъитрофурантоин, сулфалиридин, тетрациклин, сефтриоксан); антивирусни агенти (например зидовудин); трициклически антидепресанти (например имипрамин, амитриптилин); имуносупресанти (например циклоспорин А, дихидроциклоспорин D), антинеопластични агенти (например 5-флуорорасил, хлорамбусил, 30 меркаптопурин, фенретинид), антималярични агенти (например халофантрин), съдоразширяващи (например цикланделат), анксиполитици (лекарства, намаляващи потиснатостта) (например гепирон), антихистамин (например репиринаст, цинаризин, фексофенадин), липидни регулиращи агенти (например пробукол), антикоагуланти (например диккумарол), бетаблокери (например пропанолаол), терапевтични витамини (например менатетренон), антихипертензивни агенти (например фелодипин, нифедипин, 40 пенкломедин), антипротозойни агенти (например атовакуон), диуретици (например спиронолактон), опиоидни антагонисти (например оксикодон), антидепресанти (например ваноксерин), антидиабетични агенти (например глибенкламид).

Предпочитани липофилни лекарствени кандидати са пробукол, диазепам, даназол, халофантрин и циклоспорин А.

Агенти за контрол на стомашна киселин- 50

ност и лечение на пептидни язви, такива като симетидин, ранитидин, фамотидин, омепразол и ланзопразол са също подходящи за използване в съставите на изобретението.

Комбинация от продуктите може лесно да бъде рецептурирана, където липофилното невитамино лекарство се съдържа в дисперсна фаза, докато хидрофилното невитамино лекарство е разтворено в непрекъсната водна фаза. Противокашлячни и студени рецептури са типично общи комбинирани продукти, където кашлячния супресат е комбиниран с един или два 10 аналгетика. Предпочитани кашлячни и студени лекарствени кандидати са декстометорфан, бромхексин и ацетилцистеин.

Могат да бъдат давани високи дози, дължащо се на податливостта в дозирания обем, където могат да бъдат давани до 10 ml като единична доза. Възможната доза за липофилно невитамино лекарство ще зависи от разтворимостта в дисперсната фаза, но може да бъде висока - до 500 mg в случая, където лекарството е от само себе си липиден флуид. По-типично, липофилното лекарство ще бъде в граници от субмикронни количества до 100 mg. 20

Съдържанието на хидрофилното невитамино лекарство, съдържащо се в непрекъснатата фаза ще зависи също от водната разтворимост, но наличния обем за разтваряне е по-голям с резултатната разтворимост на включванията на голямо количество на активните вещества за доза.

Специални емулсионни системи като мултиплетни емулсии, могат също да бъдат формулирани. 30

Вода-в-масло-във вода емулсия (w/o/w) като дискутираните преди това могат да бъдат подходящи, където се търси ефективна защита на активния инградиент. Пептидните хормони като инсулин са пример за такъв случай, където хормонът се нуждае да бъде защитен от протеолитичните ензими в стомашно-чревния тракт през абсорбционния процес.

Показано от един следващ аспект, изобретението осигурява фармацевтична емулсия съгласно изобретението. Указаната емулсия съдържа най-малко едно липофилно и/или хидрофилно невитамино лекарство, където дисперсната фаза на емулсията включва физиологически поносимо неорганично съединение от нано- 45

метрична големина (например 1 до 1000 nm, за предпочитане 5 до 800 nm, по-специално 10 до 600 nm) до по-нататъшно стабилизиране на масло-вода или вода-в-масло-във-вода емулсия. Използваното неорганично съединение е желателно да има по-висока плътност отколкото маслената фаза, и за предпочитане също по-висока плътност отколкото водната фаза. Подходящи неорганични съединения включват калциеви соли, т.е. калциев карбонат, калциев лактат, калциев глюконат, калциев цитрат, калциев малеат, калциев хидроксид и калциев фосфат, за предпочитане калциев карбонат. Други подходящи съединения включват натриеви соли, магнезиеви соли и цинкови соли. За предпочитане, неорганич-

ното съединение е калциев карбонат, който е търговски наличен в нанометрична големина. Неорганичното съединение, така увеличава плътността на маслената фаза и може, ако се желае, да бъде в количества, достатъчни да образуват изодензна масло-във-вода емулсия.

Примерно изпълнение на изобретението

Изобретението ще бъде описано по-нататък с референция към следващите нелимитирани примери.

Пример 1

Приготвяне на течен сироп

Ингредиенти:

Витаминно маслена

смес:

(6.5 g от общия състав)

DL- α -токоферол ацетат 4700 mg

Витамин А палмитат 539 mg

Холекалциферол концентрат 165 mg

Лецитин 500 mg

Средна верига (C₈-C₁₂)

триглицериди 596 mg

Витаминно прахова

смес:

(10 g от общия състав)

Никотинамид 6.3 mg

Тиамин нитрат 612 mg

Рибофлавин 550 mg

Пиридоксин хидрохлорид 765 mg

Фолиева киселина 45 mg

Сорбитол на прах 1728 mg

Декспантенол 2 g

Аскорбинова киселина 28 g

Калиев сорбат: 3.5 g

Сорбитол 70% (не-кристализирал): 3.55 kg

Агар-агар: 4 g

Сорбитол на прах: 54 g

Галактоманнан смес: 17 g

Лимонена киселина монохидрат: 20 g

Портокалово масло: 3.4 g

Лецитин: 0.3 g

Пречистена вода: 2190 g

Първата порция вода се загрява до температура 60°C, към която се добавя агар-агар и се диспергира с високоскоростен смесител. Сместа се загрява до 95°C, за да се разтвори агар-агара и да се получи течност (А). Течността (А) се поддържа над гелната точка (28-35°C), например при 50°C.

Втората порция вода се подгрява до температура 70°C.

Смес от акациева смола и гуар смола в съотношение 65 : 35 се добавя към втората порция вода и се диспергира с високоскоростен смесител, за да се получи течност (В). Течността (В) се поддържа при температура над гелната точка на течност (А), например при 50°C.

Фракция от течност (В), например 5-10%, се отделя и охлажда до около 30°C и се разрежда с вода, за да се намали вискозитетът до ниво подходящо за емулгиране. Резултантната течност е течност (С).

Остатъкът от течност (В) се комбинира с течност (А) и резултантната течност е течност (D), която се поддържа над гелната точка, например при 50°C. Добавя се течен сорбитол и температурата постепенно се сваля до 30-35°C.

На водна баня се загрява леко декспантенол, така че той да може да се прехвърли лесно и след това се добавя към главната течност (D).

Лецитин се добавя към DL-алфа-токоферол ацетат и се загрява до 50°C, за да се разтвори лецитина и се охлажда до 30°C. Добавят се липофилните витамини (например витамин А, витамин D, бетакаротен и витамин К), за да се образува течност (Е). Цитрусово масло (например портокалово масло) се смесва с лецитин и се затопля бавно, например до около 30°C, за да се разтвори лецитина. Резултантната течност е течност (F).

Течност (Е) се добавя бавно към течност (С) във високоинтензивен смесител, за да се получи предварителна емулсия. Течност (F) се смесва също с високоинтензивен смесител (т.е. Diax 600 дисперсионна машина с 20 G колона). Резултантната предварителна емулсия е течност (G).

Витаминно-праховата смес (т.е. никотинамид, тиамин монокитрат, рибофлавин, пиридоксин хидрохлорид, фолиева киселина и сорбитол) се смесва заедно с аскорбинова ки-

селина и лимонена киселина монохидрат в порция вода във високоинтензивен смесител с дисперсионна колона, за да се получи течност (H).

Главната течност (D) е охладена до около 25°C и към нея се добавят течност (G) и течност (H). Смесите се хомогенизират в продължение на 2 min във високоинтензивен смесител с дисперсионна колона, вземайки под внимание да не се допусне въвеждане на въздух в сместа. Резултантната смес се пълни в бутилки и по избор се запечатват под азотна атмосфера.

Витаминната емулсия е хомогенен и гладкопротичащ жълто или оранжево оцветен сироп със свеж цитрусов вкус. Сиропът има pH от 3.0 до 3.6, вискозитет от 300 до 1000 cps при 20°C и плътност от 1.16 до 1.23 g/ml при 20°C. Диаметърът на набъбналите от маслото капчици в емулсията е между 2 до 5 microm.

Изследването на свойствата на вискозитета за витаминната емулсия бе осъществено използвайки контролиращ натиска инструмент наречен DSR 200 от Rheometric Scientific. Първият използван тест бе тиксотропичен байпасен тест, където след монтаж, пробата бе оставена в продължение на 10 min. След завъртане по часовниковата стрелка натиска отгоре бе постигнат чрез усилване на натиска от 0 до 40 Pa в продължение на 10 min и след това отдолу до 0 Pa в други 10 min. След почивен период от 40 min, същата последователност бе изпълнена с брояч, въртящ обратно на часовниковата стрелка.

Вторият използван натиск беше стъпално разтърсващ тест, където последователност от разтърсвания бе програмирана, първо в увеличаващ се ред и след това в намаляващ ред. Всеки натиск беше запазена константа за даден период. Разтърсванията бяха прилагани в граници от 0.06 до 40 Pa в нарастваща и намаляваща степен по един и същ начин.

Резултатите от тест първи показват, че репродуктивността по часовниковата и обратно на часовниковата стрелка бяха добри. Само много малък хистерезис се наблюдава в силата на разтърсванията нагоре и надолу, освен при малките стойности на натиск. Пробата показва, обаче, тиксотропно поведение само при малки нива на натиск. При високите нива на натиск (над 30 Pa) структурата във флуида е сгупена надолу. Характеристично отсъстващи разреждащи свойства бяха очевидни за пробата.

Резултатите от тест втори показват, че за прилагане на натиск по-слаб от 0.8 Pa (или скорост по-малка от 1 s^{-1}) ротационната скорост беше променливо непостоянна и се индицират структурни промени в пробата, като пробата бива отместена.

Реологичните характеризирания показват присъствието на тиксотропия или зависещото от времето намаляване във вискозитета при слабо отместващ натиск е обратимо. С други думи емулсията проявява гел-зол-гел свойства. Вторият тест показва присъствие на структурни пренареждания при ниски нива на натиск и възможност за промени в добива.

Тези резултати от експерименти се явяват обяснение към отличната физическа стабилност на емулсията и присъствието на тиксотропия при много нисък отместващ натиск (например емулсията може да бъде отлята за използване след

леко разклащане на бутилката).

Пример 2

Химическа стабилност

Проучване на стабилността беше проведено за да изследва химическата стабилност на течния мултивитаминен продукт. Продуктът беше получен съгласно протокола изложен в Пример 1. Двете произведени порции бяха приготвени и подложени на проучване за стабилност. За изследване на пробите бяха използвани следващите примерни времена:

20°C/обкръжаваща среда 0, 3, 6, 12 и 18 месеца

относителна влага (RH):

Бяха получени следните резултати за витаминно съдържание след 18 месеца за двете произведени порции, респективно при 20°C/обкръжаващо RH:

Витамин	Обявена стойност	Излишък	Номинал	Първоначална стойност	Възстановяване	18 месеца	Разлагане
Ретинол ($\mu\text{g}/10\text{ ml}$)	500	10%	550	623, 628	113%	518, 525	16%
Холекалциферол ($\mu\text{g}/10\text{ ml}$)	7.5	10%	8.25	8.0, 8.1	97.6%	7.3, 7.3	10%
D- α -токоферол ($\text{mg}/10\text{ ml}$)	6.0	5%	6.30	6.2, 6.3	99.2%	6.1, 6.2	2%
Никотинамид ($\text{mg}/10\text{ ml}$)	12	5%	12.6	12.2, 12.3	97.2%	11.6, 11.9	4%
Тиамин ($\text{mg}/10\text{ ml}$)	0.9	10%	0.99	0.96, 0.97	97.5%	0.88, 0.89	8%
Рибофлавин ($\text{mg}/10\text{ ml}$)	1.0	10%	1.10	1.05, 1.06	95.9%	1.03, 1.09	+2%
Пантотенова киселина ($\text{mg}/10\text{ ml}$)	4.0	10%	4.40	4.3, 4.4	98.9%	3.6, 3.6	16%
Аскорбинова киселина ($\text{mg}/10\text{ ml}$)	45	25%	56.3	54.4, 55.3	97.4%	42.8, 43.6	20%
Пиридоксин ($\text{mg}/10\text{ ml}$)	1.2	5%	1.26	1.21, 1.22	96.4%	1.25, 1.24	+2%
Фолиева киселина ($\mu\text{g}/10\text{ ml}$)	75	20%	90.0	92.1, 92.2	102.4%	71.4, 72.5	21%

Първоначалната стойност за анализите на ретинол е малко висока, което се дължи на начална висока стойност 106% на номиналната стойност в суровия материал.

Продуктите бяха анализирани с респект към всичките витамини, ароматизатор, външен вид, рН, обща пригодност, количество, тест за *E. coli*, тест за ефикасност на антимикробно запазване, калиев сорбат, вискозитет, плътност и микроскопична картина (големина на капчиците в дисперсната фаза).

Първоначалните анализи на двете порции дават витаминни съдържания много близки до номиналните количества, което показва, че няма забележима загуба на витаминна активност през време на процедурите.

По-ниският лимит за витаминни съдържания за този продукт възлиза на 90% от декларираните количества. Може да се види, че всички витамини се включват в този лимит, което показва, че предвидените стойности за витамините са достатъчни за запазване на тяхната годност за 18 месеца при 20°C и относителна влажност на околната среда.

Всички други физически, микробиологически и сензорни (сетивни) изисквания бяха съгласно изискуемите спецификации, когато се анализират след 18 месеца.

Пример 3

Физическа стабилност

Проучване на стабилността беше осъществено, за да се изследва физическата стабилност на течностен поливитаминен състав. Двете произведени порции споменати в Пример 2 бяха сравнявани с две нови произведени порции. Четирите продукта бяха оценявани всичките в оригинални опаковки, които са 500 ml полиетилен терефталат и черно оцветени бутилки.

По-рано произведените порции бяха съхранявани на склад при 25°C и 60% относителна влажност.

Средната големина на маслената частица и хомогенността на емулсията бяха изследвани с помощта на Zeiss микроскоп (Axioskop) с 40 пъти увеличение.

Картините на емулсиите бяха взети с помощта на Olympus DP 10 дигитална камера и размерите на капчиците определени количествено с Olympus DP софтуер.

Следващата процедура беше предприета,

за да се изследва хомогенността на емулсията.

Течното съдържание на всяка бутилка беше разливано в 50 разделени дози от 10 ml. Бутилките не бяха разклащани преди разпределение на индивидуалните дози от 10 ml, което трябва да представлява по-предизвикателна ситуация с оглед на откриване на някаква нехомогенност. Резултатите са представени по-долу.

Резултати:

Пробите бяха изследвани под микроскоп, за да се оцени хомогенността на върха, в средата и на дъното на съдържимото във всяка бутилка. Отделните измервания бяха осъществени върху всеки микроскопски диапозив-препарат и броя и диаметра на маслените капчици от 0.5 microm и тези с по-голям диаметър отбелязани.

Пробите от 10 ml от всяка бутилка бяха изследвани визуално с оглед на присъствие на някакъв маслен филм върху повърхността на емулсията във всяка стъкленица. Няма доказателства за маслен филм в някои от експерименталните стъкленици.

Всяка от пробите бе хомогенна на външен вид. Течната емулсия от всяка от четирите порции беше лесно изливаема в гладък поток без присъствие на някакви бучки (парчета).

Няма доказателства за някаква сегрегация по отношение на пределната големина на маслената частица или броя на капчиците в пробите взети на върха, в средата и на дъното от продукта в някоя от експерименталните порции.

Средната големина на маслената частица за четирите порции беше в границите от 3.1 до 6.2 microm. Няма разлики между новите произведени порции и стабилността на порциите с оглед на средната големина на маслената частица.

Няма доказателства, че емулсията се разсоява или за разделяне на фази в някоя от тестваните проби и няма разлика в този аспект между новопроизведените порции и порциите, съхранявани на склад за проучване на стабилността при 25°C и 60% относителна влажност.

Това осигурява доказателство, че продукта е хомогенен с оглед дозирането на липофилните витамини, съдържащи се в прекъснатата фаза на продукта.

Пример 4

Препарат от 5000 ml на течен мултивита-

минен и минерален сироп

Състав:	
Витаминно маслена смес:	17.5 g
DL-алфа-токоферол ацетат:	9600 mg
Витамин А палмитат:	950 mg
Холекалциферол концентрат:	540 mg
Бетакаротен 20%	1500mg
Бетакаротен 30%	3125 mg
Лецитин:	752 mg
Витаминно прахова смес:	34.84 g
Никотинамид:	19.2 g
Тиамин нитрат:	1.60 g
Рибофлавин:	1.32 g
Пиридоксин хидрохлорид:	1.06 g
Фолиева киселина:	303 mg
Цианокобаламин 0.1%:	11.20 g
Биотин	109 mg
Декспантенол:	9.54 g
Аскорбинова киселина:	14 g
Натриев аскорбат:	47.03 g
Феросулфат:	52.34 g
Цинков сулфат:	36.88 g
Калиев йодид:	123 mg
Динатриев пирофосфат:	74.06 g
Агар-агар:	4.13 g
Галактоманганова смес:	17.34 g
Калиев сорбат:	7.50 g
Кайсиев ароматизатор	5.70 g
Фруктоза:	55 g
Инвертна захар:	3350 g
Пречистена вода:	2274 g

Производственият метод е аналогичен на този в Пример 1, освен за включването на минералите.

В порция вода се разтваря динатриевия пирофосфат и се добавя към главния разтвор при температура от 40 - 45°C. Феросулфат, цинков сулфат и калиев йодид се добавят към същия главен разтвор, когато температурата падне под 40°C.

Функцията на динатриевия пирофосфит е да действа като комплексен агент по отношение на минералите. Това намалява до минимум металния остатъчен вкус от минералите и предотвратява някакъв възможен каталитичен ефект по отношение на разлагането на лабилните витамини в разтвора.

Витаминният и минерален сироп има свеж вкус на кайсия, вискозитет от 400 - 1200 cps при 20°C, плътност от 1.19-1.23 g/cm³ и рН от 3.0 до 3.5.

Две порции от емулсия бяха подложени на изпитание за стабилност като се разграничават в Пример 2 с резултатите, изложени в таблицата по-долу.

Следните резултати за витаминни съдържания след 18-тия месец бяха получени за две произведени порции, респективно при 20°C и обкръжаваща относителна влажност (RH):

Витагини	Обявена стойност	Излишък	Номинал	Първоначална стойност	Възстановяване	18 месеца	Разлагане
Ретинол (IU/5 ml)	1500	30%	1950	2145, 2145	110.0%	1869, 1862	13%
Бетакаротен (IU/5 ml)	1500	30%	1950	2172, 2148	110.8%	2315, 2279	+6.3%
Холекалциферол (IU/5 ml)	400	35%	540	502, 494	92.2%	519, 502	+2.5%
D-α-токоферол (IU/5 ml)	10	20%	12	12.5, 12.4	103.8%	12.0, 11.9	4.0%
Никотинамид (mg/5 ml)	16	20%	19.2	19.5, 19.2	100.8%	18.5, 18.4	4.7%
Тиамин (mg/5 ml)	1.0	30%	1.3	1.27, 1.25	96.9%	1.16, 1.16	7.9%
Рибофлавин (mg/5 ml)	1.2	10%	1.32	1.25, 1.23	93.9%	1.19, 1.19	4.0%
Пантотенова киселина (mg/5 ml)	6.0	70%	10.2	10.4, 10.3	101.5%	9.2, 9.2	11.1%
Аскорбинова киселина (mg/5 ml)	35	60%	56	53.0, 52.0	93.8%	35.7, 34.9	32.8%
Пиридоксин (mg/5 ml)	0.8	10%	0.88	0.88, 0.87	99.4%	0.89, 0.88	+1.1%
Фолиева киселина (μg/5 ml)	200	40%	280	276, 266	96.8%	255, 244	7.9%
Биотин (μg/5 ml)	100	10%	110	109, 116	102.3%	103, 100	9.8%
Витамин B12 (μg/5 ml)	4	180%	11.2	11.6, 11.8	104.5%	9.7, 9.8	16.7%
Йод (μg/5 ml)	90	5%	94.5				
Желязо (mg/5 ml)	10	5%	10.5	10.9, 10.4	106.5%	10.5, 10.6	0.5%
Цинк (mg/5 ml)	8	5%	8.4	8.2, 8.2	102.5%	8.4, 8.2	1.2%

Излишъците в този пример бяха отчетени малко по-високи, когато се сравняват с резултатите в Пример 1. Това се дължи на факта, че по-ниския лимит за витаминното съдържание за този продукт беше поставен при 100% от декларираните количества. Може да се види, че всички витамини са добре вътре в този лимит, което показва, че избраните излишъци за витамините са достатъчни за пригодността до 18 месеца при 20°C и относителна влажност на околната среда.

Наистина излишъците за всички витамини могат да бъдат намалени до същите нива както избраните в Пример 1. Витамин С е едно изключение и този излишък трябва да бъде 60%, за да бъде 100% от декларираното количество към края на периода на годност, когато се съхранява при 20°C и относителна влажност на околната среда. Излишък от 20% е достатъчно за витамин В₁₂, за да осигури декларираното количество към края на периода на годност (18 месеца).

Всички други физически, микробиологически и сензорни изисквания бяха съгласно спецификацията когато се анализират след 18 месеца.

Примери 5, 6, 7, 8 и 9: Изменения на емулгиращия агент

Беше използван и следван методът на приготвяне както бе скициран в Пример 1. Началният вискозитет, средния размер на маслена капка и външния вид бяха записвани.

Рецептурите бяха разпределени в 200 ml-ови стъклени бутилки с кехлибарен цвят и в чисти стъклени тествани туби, които бяха запушени.

Бутилките и тестваните туби бяха поставени при следните условия: 1) 7°C и влажност на обкръжаващата среда в хладилник; 2) 25°C и 60% RH; 3) 30°C и 60% RH.

Тестваните туби бяха наблюдавани за някакви доказателства за разслояване или коалесценция (слепване) на дисперсната фаза след 30 дни. Пробите бяха наблюдавани също, за да се види ако се прояви някакъв синерезис. Синерезис е феномен, който може да се срещне в течностни рецептури, съдържащи желиращ агент. Мислимо е да станат промени в полимерната мрежа, причинявайки гелно слягане, което резултира в развитие на чиста водна фаза, лишена от стабилизиращи желиращи и съгъстяващи агенти. Пробите проявяват синерезисна промяна при нормален хомогенен външен вид, когато пробите се разклатят леко или бутилките се обърнат с тапите надолу.

Наблюденията бяха документирани чрез дигитални фотографии на тестваните туби в килер с контролиращи светлината условия.

Пет изпитания бяха проведени с различни типове емулгиращи агенти. Те бяха Lutrol® F68 или Poloxamer 188 BASF®, Polysorbate 80 от Dr. W. Kolb AG, Pemulen, който е полиакрилов кисел полимер от BF Goodrich Speciality Chemicals, Tefese 1500, който е PEG-6 стеарат от Gattefosse и Plurol stearique WL 1009, който е полиглицерил-6 дистеарат от Gattefosse.

Емулгиращият агент беше разделен между маслената фаза и водната фаза, за да улеснят дисперсията и емулгиращия процес. В случаите на Примери 5, 6, 7, 8 и 9 бяха диспергирани 100 mg от емулгиращия агент, а 50 mg бяха добавени към водната фаза в случая на Пример 7.

Съставът и аналитичните резултати са дадени по-долу.

Ингредиент	5	6	7	8	9
Витаминно маслена смес:					
DL- α -токоферол ацетат	2.82 g	2.82 g	2.82 g	2.82 g	2.82 g
Витамин А палмитат	324 mg	324 mg	324 mg	324 mg	324 mg
Холекалциферол концентрат	99 mg	99 mg	99 mg	99 mg	99 mg
Средно верижни триглицериди	360 mg	360 mg	360 mg	360 mg	360 mg
Портокалово масло	2.07 g	2.07 g	2.07 g	2.07 g	2.07 g
Бетакаротен сузсп. 30%	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg
Polysorbate 80	340 mg				
Poloxamer 188		340 mg			
Pemulen TR-2			98 mg		
Plurol stearique				340 mg	
Tefose 1500					340 mg
Витаминно прахова смес: 6.0 g					
Никотинамид	3.78 g	3.78 g	3.78 g	3.78 g	3.78 g
Пиридоксин хидрохлорид	459 mg	459 mg	459 mg	459 mg	459 mg
Тиамин нитрат	367 mg	367 mg	367 mg	367 mg	367 mg
Рибофлавин	330 mg	330 mg	330 mg	330 mg	330 mg

Фолиева киселина	29 mg	29 mg	29 mg	29 mg	29 mg
Сорбитол на прах	1.04 g	1.04 g	1.04 g	1.04 g	1.04 g
Декспантенол	1.236 g	1.236 g	1.236 g	1.236 g	1.236 g
Аскорбинова киселина	16.89 g	16.89 g	16.89 g	16.89 g	16.89 g
Калиев сорбат	2.1 g	2.1 g	2.1 g	2.1 g	2.1 g
Сорбитол 70% некристализирал	2.13 kg	2.13 kg	2.13 kg	2.13 kg	2.13 kg
Агар	2.44 g	2.44 g	2.44 g	2.44 g	2.44 g
Галактоманнан смес	10.44 g	10.44 g	10.44 g	10.44 g	10.44 g
Сорбитол на прах	33.6 g	33.6 g	33.6 g	33.6 g	33.6 g
Лимонена киселина монохидрат	12.18 g	12.18 g	12.18 g	12.18 g	12.18 g
Пречистена вода до:	3000 ml	3000 ml	3000 ml	3000 ml	3000 ml
Визкозитет (mPa)	892	1050	1050	964	968
Основен размер на маслената капка (µm)	2.7	3.2	4.7	3.7	1.9
Основен размер на маслената капка (µm) 30 дневна	3.8	3.2	4.1	3.0	3.7

От резултатите може да се види, че всичките порции съдържат дисперсна фаза със значително ниска стойност за среден размер на частица (в границите от 1 - 5 µm).

Примери 5-9, всички показват удовлетворителна стабилност при всички температури след 30 дни.

Средният диаметър на маслената частица остава непроменен и няма доказателства за някакво разслояване или синерезис в някоя от пробните тествани епруветки.

Примери 10, 11 и 12: Изменения в уплътняващото средство

Методът за получаване както е представен в пример 1 беше следван. Първичният вискозитет, средният размер на маслената капка и външният вид бяха записани.

Съставите бяха разпределени в 200 ml-ови стъклени бутилки с кехлибарен цвят и в чисти стъклени епруветки за тестване, които бяха запушени. Бутилките и епруветките за тестване бяха поставени при следващите условия: 1) при 7°C и влажността на заобикалящата среда в хладилник; 2) 25°C и 60% RH; и 3) 30°C и 60% RH.

Тестваните епруветки бяха наблюдавани за всякакви данни за разслояване или коалисценция на дисперсната фаза след 30 дена. Пробите бяха също така наблюдавани за забелязване на това дали е налице някаква проява на синерезис. Синерезисът е явление, което може да възникне в течни състави, съдържащи желиращо средство. Счита се, че може да се дължи на изменения, възникващи в полимерната мрежа предизвикващи свиване на гела, което води до отделяне на бистра водна фаза, лишена от стабилизиращи желиращи и сгъстяващи средства. Пробите, проявяващи синерезисно изменение при нормален хомогенен външен вид, когато пробите се

разклатят леко или бутилките се обърнат с тапите надолу.

Наблюденията бяха документирани с дигитални фотографии на тестваните епруветки в гардероб с контролирани условия на светлината.

Три опита бяха проведени за изследване на различните видове сгъстител в комбинация с агар агар. Трите сгъстител, които бяха използвани бяха Keitrol RD, който е ксантанова гума от Kelco UK Ltd., трагакант от Agricales Ltd. и комбинация от акациева гума и ксантанова гума. 100 mg от емулгиращо средство бяха диспергирани във водната фаза във всички примери.

Съставите и аналитичните резултати са представени по-долу.

Компоненти	10	11	12
Витаминена маслена смес: 6,05 g			
DL- α -токоферолов ацетат	2.82 g	2.82 g	2.82 g
Витамин А палмитат	324 mg	324 mg	324 mg
Холекалциферолов концентрат	99 mg	99 mg	99 mg
Средно верижни триглицериди	360 mg	360 mg	360 mg
Портокалово масло	2.07 g	2.07 g	2.07 g
Бетакаротенова суспензия 30%	140 mg	140 mg	140 mg
Емултоп	240 mg	240 mg	240 mg
Витаминова прахообразна смес: 6,0 g			
Никотинамид	3.78 g	3.78 g	3.78 g
Пиридоксин хидрохлорид	459 mg	459 mg	459 mg
Тиаминов нитрат	367 mg	367 mg	367 mg
Рибофлавин	330 mg	330 mg	330 mg
Фолиева киселина	29 mg	29 mg	29 mg

Компоненти	10	11	12
Сорбитолов прах	1.04 g	1.04 g	1.04 g
Декспантенол	1.236 g	1.236 g	1.236 g
Аскорбинова киселина	16.89 g	16.89 g	16.89 g
Калиев сорбат	2.1 g	2.1 g	2.1 g
Сорбитол 70% не кристален	2.13 kg	2.13 kg	2.13 kg
Агар агар	2.44 g	2.44 g	2.44 g
Келтрол RD	10.44 g		9.00 g
Трагакант гума		7.50 g	
Акациева гума			3.00 g
Сорбитолов прах	33.6 g	33.6 g	33.6 g
Емултоп	100 mg	100 mg	100 mg
Лимонена киселина монохидрат	12.18 g	12.18 g	12.18 g
Пречистена вода до:	3000 ml	3000 ml	3000 ml
Визкозитет (mPa)	1110 mPa	660 mPa	1110 mPa
Средна маслена капка (μm)	2.6	4.5	2.7
Среда маслена капка (μm) 30 дена	2.7	3.7	2.6

Примери 10-12 всички произведоха задоволителни резултати по отношение на вискозитета и средния размер на маслената капка на дисперсната фаза в диапазона от 600-1100 mPa и 2-5 microm съответно.

Резултатите за стабилността за Примери 10-12 след 30 дена всички показаха отлична стабилност по отношение на средния размер на капката и нямаше данни за разслояване или синерезис при някаква температура.

Примери 13 и 14

Методът за получаване както е представен в пример 1 беше следван, началният вискозитет, средният размер на маслената капка и външният вид бяха записани.

Съставите бяха разпределени в 200 ml-ови стъклени бутилки с кехлибарен цвят и в чисти стъклени епруветки за тестване, които бяха запушени. Бутилките и епруветките за тестване бяха поставени при следващите условия: 1) при 7°C и влажността на заобикалящата среда в хладилник; 2) 25°C и 60% RH; и 3) 30°C и 60% RH.

Тестваните епруветки бяха наблюдавани за всякакви данни за разслояване или коалесценция на дисперсната фаза след 30 дена. Пробите бяха също така наблюдавани за забелязване на това дали е налице някаква проява на синерезис. Синерезисът е явление, което може да възникне в течни състави съдържащи желиращо средство. Счита се, че може да се дължи на изменения, възникващи в полимерната мрежа, предизвикващи свиване на гела, което води до отделяне на бистра водна фаза, лишена от стабилизиращи желиращи и сгъстяващи средства. Пробите, проявяващи синерезисно изменение при нормален хомогенен външен вид, когато пробите се разклатят леко или бутилките се обърнат с тапите надолу.

Наблюденията бяха документирани с дигитални фотографии на тестваните епруветки в килен с контролирани условия на светлината.

Бяха проведени два опита, всеки съдържащ липофилен медикамент и маслена фаза, съдържаща 5 или 20 %. Медикаментът избран за илюстриране беше карбамазепин.

Съставът и аналитичните резултати са представени по-долу.

Компоненти	13	14
карбамазепин	375 mg	1.5 g
Средно верижни триглицериди	144 g	576 g
Бетакаротенова суспензия 30%	1 g	1.5 g
Полисорбат 80	6 g	24 g
Агар агар	1.83 g	1.83 g
Калиев сорбат	2.1 g	2.1 g
Полисорбат 80	500 mg	500 mg
Галактомананова смес	7.83 g	5.83 g
Сорбитол 70% не кристален	2.13 kg	2.13 kg
Сорбитолов прах	33.6 g	33.6 g
Емултоп	100 mg	100 mg
Лимонена киселина монохидрат	12.18 g	12.18 g
Пречистена вода до:	3000 ml	3000 ml
Вискозитет (mPa)	632 mPa	1890 mPa
Среде размер на маслена частица (μm)	5.4	4.4
Среден размер на маслена частица (μm) 30 дена	4.4	4.9

Примери 13 и 14 и двата показват достатъчна стабилност по отношение на средния размер на капката. Съставът, съдържащ 5% маслена фаза имаше хомогенен външен вид без данни за каквото и да е разслояване или синерезис при трите температури. Известен синерезис възник-

на за състава, съдържащ 20% маслена фаза във всичките три проби. Наблюдаваният синерезис изчезна когато бутилките бяха разклатени бавно.

Пример 15

Получаване на течна емулсия, съдържаща липофилни медикаментозни субстанции

Състав:

Компоненти	
пробукол	6.00 g
Дълго верижни триглицериди (соево масло)	137 g
Бетакаротенова суспензия. 30%	1 g
Полисорбат 80	6 g
Агар агар	1.83 g
Калиев сорбат	2.1 g
Полисорбат 80	500 mg
Калактомананова смес	7.83 g
Сорбитол 70% не кристален	2.13 kg
Сорбитолво прах	33.6 g
Емултоп	100 mg
Лимонена киселина монохидрат	12.18 g
Пречистена вода до:	3000 ml

Съставът е получен по аналогичен начин на този от пример 1 като пробуколът е разтворен в маслената фаза с ултразвук.

Пример 16

Получаване на течна емулсия, съдържаща липофилна медикаментозна субстанция

Състав:

Компоненти	
Диазепам	3.00 g
Средно верижни триглицериди	140 g
Бетакаротенова суспензия 30%	1 g
Полисорбат 80	6 g
Агар агар	1.83 g
Калиев сорбат	2.1 g
Полисорбат 80	500 mg
Галактомананова смес	7.83 g
Сорбитол 70% не кристален	2.13 kg
Сорбитолов прах	33.6 g
Емултоп	100 mg
Лимонена киселина монохидрат	12.18 g
Пречистена вода до:	3000 ml

Съставът е получен по аналогичен начин на този от пример 1 като диазепамът е разтворен в маслената фаза с ултразвук.

Пример 17

Получаване на течна емулсия, съдържаща липофилни медикаментозни субстанции

Състав:

Компоненти	
Даназол	600 mg
Дълговерижни триглицериди (соево масло)	143 g
Бетакаротренова суспензия 30%	1 g
Полисорбат 80	6 g
Агар агар	1.83 g
Калиев сорбат	2.1 g
Полисорбат 80	500 mg
Галактомананова смес	7.83 g
Сорбитол 70% не кристален	2.13 kg
Сорбитолов прах	33.6 g
Емултоп	100 mg
Лимонена киселина монохидрат	12.18 g
Пречистена вода до:	3000 ml

Съставът е получен по аналогичен начин на този от пример 1 като даназолът е разтворен в маслената фаза с ултразвук.

Пример 18

Получаване на течна емулсия, съдържаща липофилни медикаментозни субстанции

Състав:

компоненти	
Халофантринова основа	15.0 g

компоненти	
Дълго верижни триглицериди (Фъстъчено масло)	128 g
Бетакаротенова суспензия 30%	1 g
Полисорбат 80	6 g
Агар агар	1.83 g
Калиев сорбат	2.1 g
Полисорбат 80	500 mg
Галактомананова смес	7.83 g
Сорбитол 70% не кристален	2.13 kg
Сорбитолов прах	33.6 g
Емултоп	100 mg
Лимонена киселина монохидрат	12.18 g
Пречистена вода до:	3000 ml

Съставът е получен по аналогичен начин на този от пример 1 като халофалтринът е разтворен в маслената фаза с ултразвук.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на течна емулсия, характеризиращ се с това, че течната емулсия е притежаваща непрекъсната водна фаза, съдържаща желиращо средство и съгъстител и по избор физиологично приемливо количество от поне един водоразтворим витамин и прекъсната маслена фаза, съдържаща поне един липофилен витамин и по избор ядлив триглицерид, като споменатият състав на емулсията освен това съдържа поне едно емулгиращо средство, при което споменатият метод се състои от следните етапи: образуване на воден състав, съдържащ воден

разтвор на желиращо средство и съгъстител и по избор поне един водоразтворим витамин; образуване на водонесмесващ се течен състав, съдържащ поне едно емулгиращо средство и поне един липофилен витамин; смесване на водонесмесващия се състав с поне част от споменатия воден състав, с цел да се образува масло във вода емулсия; и ако се изисква смесване на допълнителни компоненти със споменатата емулсия, чрез което да се образува споменатият течен емулсионен състав, като желиращото средство е агар агар.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че липофилният витамин е избран от групата, състояща се от витамин Е, витамин А, витамин К и/или витамин D или комбинации от тях.

35

40

45

50

34

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че водната фаза освен това съдържа поне един водоразтворим витамин във водната фаза.

4. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че споменатият водоразтворим витамин е избран от групата, състояща се от тиамин, рибофлавин, ниацин, никотинамид, групата на витамин В₆, биотин, пантотенолова киселина, фолиева киселина, пиридоксин, пиридоксал, пиридоксамин, инозитол, витамин В₁₂, холин и/или аскорбинова киселина или комбинации от тях.

5. Метод съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че течният емулсионен състав освен това съдържа минерали.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че споменатите минерали са избрани от групата, състояща се от цинк, желязо, калций, йод, магнезий и/или фосфор.

7. Метод съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че споменатият съгъстител е ядлива гума или смес от ядливи гуми.

8. Метод съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че споменатата смес от гуми е рожкова гума и гуарова гума.

9. Метод съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че ядливият триглицерид е наличен в прекъснатата мас-

лена фаза.

10. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че споменатият ядлив триглицерид е рибено масло или растително масло.

11. Метод съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че прекъснатата маслена фаза съдържа витамин Е.

12. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че споменатият витамин Е е във формата на алфа-токоферол, алфа-токоферолов ацетат, сукцинат на алфа-токоферолова киселина, витамин Е ТPGS и/или токотриенол.

13. Метод съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че споменатото емулгиращо средство е фосфолипид или естер на мастна киселина.

14. Метод съгласно претенция 13, характеризиращ се с това, че споменатият емулгатор е лецитин.

15. Метод съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че физиологично приемливо неорганично съединение с наноразмер е добавено към споменатата маслена фаза.

16. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че споменатото неорганично съединение е калциев карбонат.

17. Метод съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че споменатата емулсия освен това съдържа невитаминова медикаментозна субстанция.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Г. Лъжовска

Пор. № 67554

Тираж: 40 СР