

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046569**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.27

(21) Номер заявки
202092418

(22) Дата подачи заявки
2019.04.08

(51) Int. Cl. *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
C09C 1/30 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 8/00 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ КРЕМНИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**(31) **18166152.1**(32) **2018.04.06**(33) **EP**(43) **2021.03.10**(86) **PCT/EP2019/058802**(87) **WO 2019/193200 2019.10.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИО МИНЕРАЛЗ Н.В. (BE)

(72) Изобретатель:
**Каломм Марио Реми Ивонн, Ван Де
Сомпеле Патрик Вилфрид Годфрид
(BE), Пассуотер Ричард Алан (US)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2012035364
WO-A1-2009018356
WO-A1-2010092925
WO-A1-2006082842
WO-A1-2014006532
WO-A1-2012032364

SPECTOR TIM D. ET AL.: "Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to Calcium/Vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial", BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 9, no. 1, 11 June 2008 (2008-06-11), page 85, XP021035594, ISSN: 1471-2474, abstract

BAREL A. ET AL.: "Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin", ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH; FOUNDED IN 1869 AS ARCHIV FUR DERMATOLOGIE UND SYPHILIS, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 297, no. 4, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 147-153, XP019341162, ISSN: 1432-069X, DOI: 10.1007/S00403-005-0584-6, abstract

WO-A1-2009127256

(57) Изобретение относится к капсуле для перорального приёма, включающей оболочку капсулы и наполненной кислой жидкой композицией с рН в интервале 0-2,5, содержащей стабилизированную соединением холина кремниевую кислоту, и в которой оболочка капсулы включает гидроксиалкилалкилцеллюлозу. По меньшей мере одна такая капсула может быть внутренней в наружной капсуле в составе капсульного продукта, в котором наружная капсула также содержит фармацевтически приемлемую или приемлемую для питания композицию. Описан способ получения такой капсулы. Также предложена биологически активная добавка к пище как источник кремния, содержащая капсулу или капсульный продукт. Капсулу можно применять в качестве лекарственного средства как источник кремния.

046569
B1

046569
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к кремниевой добавке, включающей стабилизированную кремниевую кислоту, и к ее применению в качестве лекарственного средства или биологически активной добавки. Изобретение также относится к лекарственной форме, включающей стабилизированную кремниевую кислоту, для применения в качестве лекарственного средства.

Уровень техники изобретения

Минерал кремний присутствует в напитках и воде в форме ортокремниевой кислоты (OSA). OSA химически устойчива в небольшой концентрации, т.е. $<10^{-3}$ М (Iler, 1979). В более высоких концентрациях происходит поликонденсация OSA, приводящая к образованию олигомеров и полимеров. Исследования абсорбции у человека показывают, что только OSA является биодоступной, в то время как ее поликонденсированные формы не абсорбируются (Jugdaohsingh et al., 2000). Ограниченная устойчивость OSA и ее быстрое превращение в небiodоступные виды, что сильно зависит от pH, являются проблематичными для оптимального питания, кроме того, что и другие минералы и питательные вещества могут вызывать поликонденсацию.

Ортокремниевую кислоту можно стабилизировать посредством стабилизатора, соответствующим образом выбранного из группы четвертичных аммониевых соединений и аминокислот, источников аминокислот или их комбинаций. Одним из известных стабилизаторов является холин. На практике наблюдается некоторая олигомеризация. Однако эта олигомеризация не превращает ортокремниевую кислоту в диоксид кремния, а скорее в олигомеры, которые в желудочно-кишечном тракте могут превратиться (в частности, путем гидролиза) в ортокремниевую кислоту. Ортокремниевая кислота и ее олигомеры - которые находятся в форме или могут превратиться в форму, которая может быть абсорбирована из желудочно-кишечного тракта в большой круг кровообращения - в настоящем описании далее называются стабилизированной кремниевой кислотой.

Заявителем настоящей заявки изобретены и разработаны до коммерчески доступных продуктов как жидкие, так и твердые композиции стабилизированной кремниевой кислоты. Жидкие композиции раскрываются в EP 0743922, и вариант твердой композиции, полученной с помощью технологии экструзии-сферонизации, раскрывается в EP 1551763. Эти продукты испытаны в ряде клинических испытаний, в которых обнаружены положительные результаты в случае костей, хрящей, волос, ногтей и кожи. Найдено, что после перорального приема стабилизированной кремниевой кислоты проглоченное соединение кремния обнаруживается в крови и моче преимущественно в виде ортокремниевой кислоты.

При разработке эффективных продуктов удовлетворение потребителя является почти таким же важным, как прямая биодоступность. Если потребитель принимает продукт не так часто, как предполагалось, терапевтически эффективная концентрация в организме не может быть достигнута, следовательно, не будет происходить благоприятного воздействия на кости, хрящи, волосы, ногти и кожу. В этом отношении стабилизация ортокремниевой кислоты четвертичным аммониевым соединением, таким как холин, технологически обременительна. Действительно, такие соединения придают неприятный запах и очень горький рыбный привкус жидкой композиции, что затрудняет проглатывание ее потребителем. Твердая композиция не имеет указанного недостатка, но в ней очень низкая эффективная концентрация кремния. В результате экструзии-сферонизации образуется множество гранул, которые упаковываются в капсулу. Она в целом включает большую массу материала носителя, такого как микрокристаллическая целлюлоза. Как следствие, размер капсулы, необходимый для клинически эффективной дозы, очень большой. Такие большие капсулы не являются предпочтительными.

Поэтому было бы желательно создать другую композицию стабилизированной кремниевой кислоты, которая является пищевой и/или фармацевтически эффективной (и при этом любые олигомеры превращаются в абсорбируемую форму ортокремниевой кислоты) и ведет к хорошему восприятию потребителем или пациентом. Однако это не просто, так как стабилизированная OSA является технологически трудным продуктом. Прежде всего она очень гигроскопична, с учетом присутствия четвертичного аммониевого соединения, такого как холин. Во-вторых, жидкая форма концентрированной стабилизированной OSA, которая образует основу как жидких, так и твердых композиций, является активной с pH примерно 1, чтобы предотвратить поликонденсацию.

Сущность изобретения

Поэтому целью изобретения является другая композиция стабилизированной кремниевой кислоты, которая приводит к абсорбции в желудочно-кишечном тракте через слизистую оболочку, необязательно после частичного гидролиза, и которая также является эффективной для получения восприятия потребителем или пациентом.

Другой целью изобретения является способ получения такой композиции.

И еще целью изобретения является способ предупреждения, ингибирования и лечения заболеваний, связанных с потерей костной массы и дегенерацией хрящей, потери волос и качества ногтей и старения кожи при заболеваниях, который является клинически эффективным и благоприятным для получения хорошего восприятия, а также композиция для применения в этом способе.

Другой целью изобретения является композиция стабилизированной кремниевой кислоты для применения в качестве лекарственного средства, конкретнее, лекарственного средства при предупреждении,

ингибировании и лечении потери костной массы, дегенерации хрящей, потери волос и качества ногтей и старения кожи при заболеваниях.

Согласно первому аспекту изобретение относится к капсуле для перорального приёма, включающей оболочку капсулы, и наполненную кислой жидкой композицией с рН в интервале 0-2,5, содержащей стабилизированную соединением холина кремниевую кислоту, и в которой оболочка капсулы включает гидроксилалкилалкилцеллюлозу.

Предпочтительно в капсуле стабилизированная кремниевая кислота по существу включает мономеры и/или олигомеры кремниевой кислоты, предпочтительно ортокремниевую кислоту и/или её олигомеры.

Предпочтительно в капсуле жидкая композиция имеет рН в интервале 0,5-2,0, предпочтительно 0,8-1,3.

Предпочтительно в капсуле кремниевая кислота стабилизирована соединением холина, которое присутствует в концентрации по меньшей мере 20 мас.% от жидкой композиции.

Предпочтительно в капсуле композиция включает воду в количестве самое большее 30 мас.%, предпочтительно воды самое большее 20 мас.%, предпочтительнее воды самое большее 15 мас.%.

Предпочтительно в капсуле композиция имеет вязкость в интервале $0,08 \cdot 10^3$ - $2,0 \cdot 10^3$ мПа·с.

Предпочтительно в капсуле композиция также включает реологическую добавку.

Предпочтительно реологическая добавка выбрана из аморфного кремния, фосфорной кислоты и/или её солей и триглицеридов, в частности из аморфного кремния, такого как высокодисперсный диоксид кремния.

Предпочтительно в капсуле жидкая композиция содержит разбавитель в количестве самое большее 20 мас.% и предпочтительнее самое большее 10 мас.% или свободна от разбавителей.

Предпочтительно у гидроксилалкилалкилцеллюлозы алкил представляет собой один или несколько из C₁-C₄-алкилов.

Предпочтительно оболочка капсулы также включает гидроксилалкилцеллюлозу, или производные гидроксилалкилцеллюлозы и гидроксилалкилалкилцеллюлозы, которые выбирают из группы, содержащей гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксибутилметилцеллюлозу, простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы, простой эфир гидроксипропилцеллюлозы, простой эфир гидроксиэтилметилцеллюлозы, простой эфир гидроксиэтилметилцеллюлозы, а также их смеси.

Согласно второму аспекту изобретение относится к капсульному продукту для перорального приёма, включающему по меньшей мере одну внутреннюю капсулу, находящуюся в наружной капсуле, причём указанная ранее капсула присутствует как внутренняя капсула, а наружная капсула также содержит фармацевтически приемлемую или приемлемую для питания композицию.

Предпочтительно у капсульного продукта фармацевтически приемлемая или приемлемая для питания композиция представляет собой жидкую гидрофобную композицию и, например, включает масло.

Предпочтительно у капсульного продукта фармацевтически и/или для питания приемлемая композиция включает пищевой и/или фармацевтически активный ингредиент.

Согласно третьему аспекту изобретение относится к способу получения капсулы, указанной в любом из предшествующих абзацев, включающему стадии

получения кислой жидкой композиции стабилизированной кремниевой кислоты;

наполнения оболочки капсулы жидкой композицией и

герметизации капсульной оболочки для получения указанной капсулы.

Согласно четвертому аспекту изобретение относится к биологически активной добавке к пище в качестве источника кремния, включающей капсулу в любом из предшествующих абзацев или капсульный продукт в любом из предшествующих абзацев.

Согласно пятому аспекту изобретение относится к применению указанной выше капсулы или капсульного продукта в качестве лекарственного средства как источника кремния. Предпочтительно в качестве лекарственного средства для предупреждения, ингибирования или лечения потери костной ткани, дегенерации хрящей, потери волос и качества ногтей и старения кожи при заболеваниях.

Согласно другим аспектам изобретение относится к применению кремниевой добавки по изобретению при предупреждении, ингибировании или лечении потери костной массы, дегенерации хрящей, потери волос и качества ногтей и старения кожи при заболеваниях и/или в качестве биологически активной добавки к пище.

И согласно другому аспекту изобретение относится к продукту-капсуле, включающему по меньшей мере одну первую внутреннюю капсулу, находящуюся во второй наружной капсуле, причём капсула по изобретению присутствует как первая капсула, и причём наружная капсула также содержит пищевую и/или фармацевтически приемлемую композицию.

В экспериментах, ведущих к изобретению, неожиданно обнаружено, что стабилизированная кремниевая кислота оказывается стабильной в капсулах, включающих оболочку капсулы из полисахарида или производного полисахарида. Это очень неожиданно, так как такие капсулы обычно не стабильны в комбинации с жидкой композицией, включающей воду, см. Chiwele et al. (2000). Действительно, капсулы

созданы так, что они открываются в водной кислой окружающей среде, такой как в желудке.

В предпочтительном воплощении жидкая композиция имеет рН в интервале 0-2,5, предпочтительнее 0,5-2,0, такой как 0,8-1,3. Экспериментальные данные показывают неожиданно высокую стабильность такой жидкой композиции в капсулах, включающих оболочку капсулы из полисахарида или производного полисахарида, причем обнаружено, что та же композиция в желатиновых капсулах вытекает. Как ниже, так и выше указанного интервала имеется более высокий риск поликонденсации жидкой композиции.

В другом предпочтительном воплощении композиция стабилизированной кремниевой кислоты включает в качестве стабилизатора четвертичное аммониевое соединение. Особенно хорошие результаты наблюдают с производным холина, таким как хлорид холина. Однако не исключается присутствие других соединений холина, таких как ацетат холина и битартрат холина, гидроксид холина. Четвертичное аммониевое соединение имеет заряд, который, как полагают, имеет положительное воздействие на стабильность кремниевой кислоты. Кроме того, применение заряженного соединения может внести хороший вклад в наблюдаемую стабильность капсулы в соответствии с настоящим изобретением. Предпочтительно стабилизатор присутствует в количестве по меньшей мере 15 мас.% от жидкой композиции. Количество стабилизатора в настоящем изобретении определяется на основе иона четвертичного аммония без противоиона, таким образом, скорее холина, чем хлорида холина.

В другом предпочтительном воплощении, особенно подходящем в комбинации с применением четвертичного аммониевого соединения, стабилизированная кремниевая кислота включает воду. Неожиданно обнаружено, что между композицией и оболочкой капсулы происходит незначительная миграция воды. Если вода будет мигрировать из оболочки капсулы в композицию стабилизированной кремниевой кислоты, капсула может становиться хрупкой. Этого не случается, как наблюдается в экспериментах длительностью 3 месяца и 9 месяцев. Если вода будет мигрировать в оболочку капсулы, оболочка капсулы начнет разлагаться, чего не случается, как наблюдается в экспериментах. В предпочтительном осуществлении вода присутствует в стабилизированной кремниевой кислоте в количестве, соответствующем самое большее 30 мас.% от композиции. В более предпочтительном воплощении вода присутствует в жидкой композиции в количестве самое большее 20 мас.% воды, например самое большее 15 мас.% воды.

Предпочтительно в изобретении стабилизированная кремниевая кислота по существу включает олигомеры и/или мономеры ортокремниевой кислоты. Олигомеры представляют собой, например, олигомеры, включающие менее 1000 мономеров, предпочтительно меньше 100 мономеров на молекулу. Предпочтительнее олигомеры являются такими, что по меньшей мере 80% и предпочтительно по меньшей мере 90% атомов кремния связаны в них самое большее с 3 другими атомами кремния через связь кремний-кислород-кремний. Термин "по существу" в настоящем описании соответственно относится к по меньшей мере 95 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, предпочтительнее по меньшей мере 99 мас.%.

В другом воплощении композиция имеет вязкость в интервале $0,08 \cdot 10^3$ - $2,0 \cdot 10^3$ мПа·с. Вязкость ниже указанного минимума 80 мПа·с создает тенденцию к вытеканию из капсул, в то время как вязкость выше указанного максимума ведет к некорректному наполнению капсул. Вязкость в настоящем описании измеряют с помощью вискозиметра Брукфилда и термостатированной водяной бани, 25°C.

При осуществлении настоящего изобретения вязкость модифицируют путем добавления реологической добавки. Добавка представляет собой соединение, которое добавляют в композицию, соответственно в твердой форме и затем растворяют в ней или тонко диспергируют в ней. Тонкая дисперсия представляет собой, особенно в настоящем контексте, дисперсию частиц со средним размером самое большее 1 мкм. Такие тонкие дисперсии также известны как коллоидные растворы или коллоидные суспензии. В этом воплощении добавку соответственно добавляют в количестве до 10 мас.%, например 3-6 мас.%. Добавку соответственно выбирают из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и другие производные целлюлозы, частицы диоксида кремния, предпочтительнее частицы аморфного диоксида кремния, фосфорную кислоту и ее соли, триглицериды, ксантановую камедь и другие камеди, стеараты, такие как стеараты алюминия и магния.

Подходящими частицами аморфного диоксида кремния являются, например, частицы высокодисперсного диоксида кремния. Предпочтительнее частицы диоксида кремния имеют гидрофильную поверхность, а не обработанную для придания поверхности гидрофобности. Фосфорную кислоту или ее соль можно хорошо добавить в виде соли гипофосфата, такого как двухосновный фосфат кальция, который затем будет взаимодействовать с кислотой, присутствующей в композиции, до фосфорной кислоты. Фосфорная кислота может присутствовать в виде ортофосфорной кислоты, но не исключено, что происходит полимеризация. Триглицеридами являются соответственно триглицериды жирных кислот. Предпочтительнее триглицериды представляют собой триглицериды жирных кислот с длиной цепи в интервале 6-14 атомов углерода - также известные как среднецепные триглицериды. Реологическую добавку добавляют в композицию после получения стабилизированной кремниевой кислоты. Жидкая композиция кроме реологической добавки может дополнительно содержать разбавитель.

При другом осуществлении жидкая композиция может включать разбавитель. Найдено выгодным, что применение такого разбавителя не ведет к изменению pH жидкой композиции больше минимального. Разбавители соответственно выбирают из группы, включающей глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль. Кроме того, они не нарушают стабильность жидкой композиции. Массовое содержание одного или нескольких разбавителей в жидкой композиции может достигать до 80 мас.%. Однако предпочтительно, чтобы разбавитель присутствовал в количестве самое большее 20 мас.%. Предпочтительнее кислая жидкая композиция включает разбавитель в количестве самое большее 10 мас.% или даже не включает разбавитель. Если количество разбавителей составляет меньше 20 мас.% и предпочтительно меньше 10 мас.%, или если жидкая композиция не включает разбавители, жидкая композиция предпочтительно включает реологическую добавку, описанную в настоящем описании выше. Преимущество наполнения капсулы неразбавленной жидкой композицией состоит в том, что обеспечивается наибольшее уменьшение размера, в то время как стабильность стабилизированной кремниевой кислоты не снижается.

Материал оболочки капсулы полисахарид или производное полисахарида предпочтительно выбирают из группы, включающей целлюлозу, производное целлюлозы, включая алкилцеллюлозу, карбоксилцеллюлозу, гидроксиалкилцеллюлозу, гидроксиалкилалкилцеллюлозу, карбоксиалкилалкилцеллюлозу и их производные, крахмал, модифицированный крахмал, такой как простые эфиры крахмала и окисленные крахмалы, карбоксиметилкрахмалы, гидроксиалкилированные крахмалы и сукцинированные крахмалы, пуллулан, декстран и/или их комбинации.

Более предпочтительные материалы произвольные производные полисахаридов выбирают из группы, включающей гидроксиалкилцеллюлозу и гидроксиалкилалкилцеллюлозу. Алкил представляет собой один или несколько C₁-C₄-алкилов и предпочтительнее линейный алкил. Наиболее предпочтительное произвольное производное полисахарида выбирают из группы, включающей гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксибутилметилцеллюлозу, простой эфир гидроксиэтилцеллюлозы, простой эфир гидроксипропилцеллюлозы, простой эфир гидроксиэтилметилцеллюлозы, простой эфир гидроксиэтилэтилцеллюлозы, простой эфир гидроксипропилметилцеллюлозы и их производные, а также их смеси. Хорошие результаты получают с гидроксипропилметилцеллюлозой (HPMC) или производными. Присутствие гидроксильной группы в заместителе целлюлозного звена может вносить вклад в стабильность жидкой композиции.

Не исключается применение других целлюлоз и их производных. Примеры включают метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетилфталат целлюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, простой эфир метилцеллюлозы, а также их смеси и смеси с гидроксиалкилцеллюлозой или гидроксиалкилалкилцеллюлозой, описанными выше.

Производные полисахаридов предпочтительнее представляют собой кислотно-модифицированную целлюлозу, алкилцеллюлозу, гидроксиалкилцеллюлозу или гидроксиалкилалкилцеллюлозу, причем кислотная модификация предпочтительно приводит к одному или нескольким таким соединениям, как фталат, сукцинат, ацетат, малеат, тримеллитат. Таким образом, кислотная модификация приводит к образованию эфиров при взаимодействии гидроксильной группы целлюлозы с используемой кислотой. Предпочтительна кислотная модификация гидроксиалкилцеллюлоз или гидроксиалкилалкилцеллюлоз. Термин "алкил" в настоящем описании определяется как C₁-C₄-алкил. Конкретные примеры таких целлюлоз приводятся выше.

Как известно в технике, капсула типично включает больше одной части. Как правило, используют капсулу из двух частей, обычно называемых телом и крышкой капсулы. Термин "оболочка капсулы" фактически относится к оболочке части капсулы, например оболочке тела капсулы. Тело капсулы затем будет заполняться кислой жидкой композицией. После наполнения крышка капсулы, обычно включающая оболочку, монтируется на крышку. После этого тело капсулы и крышку капсулы герметично соединяют друг с другом. Однако изобретение не ограничивается обычными методами изготовления и сборки капсулы и может, например, также применяться к цельным капсулам, включающим отверстие для наполнения, которые затем герметизируют без предварительного монтажа со второй частью капсулы. Наполнение капсул в способе по настоящему изобретению можно выполнять известным способом. Предпочтительно наполнение происходит при температуре в интервале 20-40°C, например при комнатной температуре, и наиболее предпочтительно без выполнения стадии нагревания композиции и/или стадии охлаждения композиции. Капсула с оболочкой предпочтительнее представляет собой так называемую твердую капсулу.

Оболочка капсулы предпочтительно содержит материал полисахарид или производное полисахарида (и/или их предпочтительные примеры, указанные выше) в количестве от 90 до 99 мас.% от готовой оболочки капсулы. Оболочка капсулы может также содержать гелеобразователь, известный в технике, например, выбранный из группы, включающей альгиновую кислоту и ее соли (например, натриевую, калиевую и кальциевую соли), агар, карраген, камедь рожкового дерева и геллановую камедь. Выбор гелеобразователя не установлен как критический. Оболочка капсулы типично содержит энтеросолюбильный полимер и пленкообразователь. Тем и другим может являться HPMC и/или ее производные.

Энтеросолюбильным полимером является, например, полимер, включающий кислотные группы. Тогда применяют производное НРМС, такое как кислотнo-мoдифицирoванная гидроксипропилцеллюлоза. Примеры кислот включают малеиновую кислоту (ангидрид), янтарную кислоту, уксусную кислоту, фталевую кислоту, тримеллитовую кислоту. Предпочтительными производными являются сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, и, как предполагается, представляют собой весьма подходящий выбор среди других кислотнo-мoдифицирoванных производных НРМС. Предпочтительно любые кислотные группы являются карбоксильными группами. Пленкообразователь выбирают, например, из НРМС, метилцеллюлозы, желлановой камеди, каррагинана и их смесей и предпочтительно включает по меньшей мере НРМС. Вообще, когда пленкообразователем является НРМС или метилцеллюлоза, отношение энтеросолюбильного полимера к пленкообразователю находится в интервале 1,5-3,5, например 2,0-2,5.

Необязательно на оболочку капсулы наносят покрытие для изменения ее свойств растворения, например энтеросолюбильное покрытие, для того чтобы сделать капсулу устойчивой к желудочной кислоте. Обычно используемые покрытия представляют собой анионные полиметакрилаты (сополимеризаты метакриловой кислоты и метилметакрилата или этилакрилата (Eudragit®), полимеры на основе целлюлозы, например, фталат ацетата целлюлозы (Aquateric®) или поливиниловые производные, например, фталат поливинилацетата (Coateric®).

В еще одном воплощении оболочку капсулы герметизируют, применяя раствор полисахарида, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза, в спирте.

В еще одном воплощении оболочка капсулы имеет размер самое большее 0. Предпочтительнее оболочка капсулы имеет размер самое большее 1. Авторы изобретения полагают, без желания ограничиваться указанным, что стабильность стабилизированной ортокремниевой кислоты в капсулах снижается с возрастанием размера капсулы. Очень подходящими являются капсулы размером типа 01 или меньше (например, типа 2-5). Наполненные капсулы соответственно упаковывают в первичную упаковку, которая защищает капсулы от влаги. Предпочтительными упаковочными материалами являются блистеры алюминий/алюминий (ALU/ALU) или стрипсы или флаконы из полиэтилена высокой плотности (HDPE) с магнитным индукционным алюминиевым уплотнением и пакетиком осушителя. В случае, как обсуждается в настоящем описании далее, когда присутствуют внутренняя капсула и наружная капсула, размер относится к внутренней капсуле. В таком воплощении наиболее подходящим размером внутренней капсулы является самое большее 1. Наружная капсула может иметь любой желательный размер.

Согласно предпочтительному воплощению изобретения капсула по изобретению присутствует как внутренняя капсула в наружной капсуле, которая также содержит пищевую и/или фармацевтически приемлемую композицию. Пищевая и/или фармацевтически приемлемая композиция (присутствующая в наружной капсуле) соответственно представляет собой жидкость, но в другом воплощении является твердой, такой как порошок или экструдированные частицы. Присутствие дисперсии, эмульсии, крема, геля или другой так называемой полутвердой композиции в качестве пищевой и/или фармацевтически приемлемой композиции не исключается. Термин "пищевая и/или фармацевтически приемлемая композиция", используемый в настоящем описании, относится к композиции или составу, которые соответствуют стандартам, установленным для использования при конкретном применении, как известно специалисту. Кроме того, композиция должна быть совместимой с внутренней капсулой с тем, чтобы предотвратить утечку и/или преждевременное открытие внутренней капсулы. В воплощении, в котором указанная композиция представляет собой или включает жидкость, указанная композиция предпочтительно включает гидрофобную жидкость, такую как масло. В воплощении, в котором указанная композиция представляет собой или включает твердое вещество, твердое вещество по существу включает пищевой и/или фармацевтически приемлемый эксципиент, что само по себе известно специалисту. В одном более предпочтительном воплощении указанная композиция по существу или полностью свободна от воды, причем "по существу" в данном случае относится к величине самое большее 5 мас.%, предпочтительнее самое большее 2 мас.%. В его предпочтительном осуществлении кислая жидкая композиция, содержащаяся в первой капсуле, включает разбавитель в количестве самое большее 20 мас.% и предпочтительнее самое большее 10 мас.% и предпочтительно свободна от разбавителя.

Композиция такого продукта-капсулы, которая включает первую внутреннюю капсулу внутри второй наружной капсулы, рассматривается как предлагающая весьма выгодные варианты. Прежде всего вторая наружная капсула и пищевая и/или фармацевтически приемлемая композиция в ней обеспечивают дополнительное инкапсулирование для стабилизированной кремниевой кислоты, придавая ей меньшую чувствительность к потере влаги. Это благоприятно для длительности хранения. Кроме того, она становится подходящей для применения с меньшими требованиями к первичной упаковке.

Во-вторых, вторую наружную капсулу можно выбрать так, чтобы достигнуть предварительно определенного высвобождения, например, капсулу с медленным высвобождением. Таким путем можно добиться, чтобы стабилизированная кремниевая кислота не высвобождалась в желудке, а только в кишечнике или даже в толстой кишке. Полагают, что это усилит абсорбцию. В настоящем описании внутренняя и/или наружная капсула, и в особенности внутренняя капсула, могут быть снабжены энтеросолю-

бильным покрытием.

В-третьих, стабилизированную кремниевую кислоту можно комбинировать с другим пищевым или фармацевтическим ингредиентом. Одним подходящим пищевым ингредиентом является, например, масло, такое как масло с омега-3 и/или рыбий жир. Последние масла типично содержат релевантные питательные полиненасыщенные жирные кислоты. Тремя типами полиненасыщенной жирной кислоты, вовлеченной в физиологию человека, являются α -линоленовая кислота, эйкозанпентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. В качестве вспомогательных лекарственных средств можно применять средства против остеопороза, остепении, например, алендронат, золедроновую кислоту, ризедронат, ибандронат, ралоксифен, денозумаб, и также выбранные витамины, такие как витамин Е, витамин К. Будет понятно, что возможны многие комбинированные лечения. Кроме того, можно выбрать дополнительный ингредиент, например, из полисахаридов, аминокислот, пептидов, витаминов и минералов или других терапевтически активных соединений, включая антиоксиданты и соединения, стимулирующие синтез компонентов соединительной ткани.

Отмечается, для полноты картины, что наружная капсула может представлять собой или мягкую или твердую капсулу, и может иметь в основе один или несколько подходящих для капсулы материалов, таких как желатин, полисахарид и производные полисахаридов, например, крахмал, модифицированный крахмал, целлюлоза и ее производные. Размер наружной капсулы обычно составляет по меньшей мере на один размер больше, чем внутренней капсулы, но может быть больше на два или больше размеров. Число внутренних капсул на наружные капсулы может составлять один или больше одного, в зависимости от относительного размера внутренней и наружной капсулы. Число внутренних капсул на наружную капсулу составляет, например, 1-10 и предпочтительнее 1-5.

Капсулу можно применять как фармацевтическое средство и как пищевой агент, т.е. пищевую добавку. Она в основном предназначена для применения людьми, хотя применение для животных не исключается. Полагают благоприятным, что стабилизированы кремниевая кислота будет высвобождаться из капсулы только путем открывания капсулы. Следовательно, капсула также является весьма подходящей для пациентов с ограничениями пищеварения, которые не способны полностью удалять любой твердый носитель из активного ингредиента (т.е. стабилизированной кремниевой кислоты). Кроме того, полагают выгодным, что жидкая композиция остается в своей предварительно установленной форме до высвобождения ее из капсулы. Когда пациенты будут смешивать капли жидкой композиции с питьем или разбавлять капли водой, существует опасность, что количество OSA (и или ее олигомеров) снижается из-за изменения pH и сопутствующей поликонденсации.

Конкретные показания для жидкой композиции как лекарственного средства включают потерю костной массы, дегенерацию хряща, потерю волос и качества ногтей и старение кожи, и заболевания. Полагают, что лекарственное средство является особенно подходящим для подавления указанных показаний, хотя в то же время также наблюдают предупреждающее действие путем поддержания адекватной концентрации кремния. Лечение в контексте изобретения понимается как поддержка регенерации костей, хряща, волос и качества ногтей, по меньшей мере частичной. Конкретные заболевания включают остеопению, остеопороз, остеоартрит, заболевания из области ревматологии и дерматологии.

Фармацевтический или пищевой агент наиболее предпочтительно вводить в дозе 5-20 мг кремния в день, предпочтительно 10 мг кремния в день, предпочтительно в течение по меньшей мере 6 месяцев, предпочтительнее по меньшей мере 12 месяцев.

Хотя композиция по настоящему изобретению весьма подходит для любого типа группы пациентов, благоприятное действие ожидается особенно для групп пациентов детского и подросткового возраста (до 20 лет, наиболее предпочтительно в возрастной группе 10-16 лет) и пожилых людей в возрасте по меньшей мере 50 лет, таких как в возрасте по меньшей мере 65 лет. Предварительные исследования подтверждают, что восприятие в этих группах повышено.

Согласно другому предпочтительному аспекту изобретение относится к кислой жидкой композиции стабилизированной кремниевой кислоты, также включающей реологическую добавку, выбранную из группы, включающей аморфный диоксид кремния, фосфорную кислоту и триглицериды. Предпочтительно реологическую добавку добавляют в количестве самое большее 10 мас.% от жидкой композиции.

Предпочтительнее реологическая добавка представляет собой аморфный диоксид кремния, такой как высокодисперсный диоксид кремния. Такой высокодисперсный диоксид кремния включает в основном частицы, средний размер которых составляет примерно 100 нанометров. Эти основные частицы могут соответственно слипаться в агрегаты. Агрегаты могут объединяться в агломераты, причем связь между агрегатами менее прочная, чем связь между основными частицами в агрегатах. Как следствие, высокодисперсный диоксид кремния легко диспергируется и также может растворяться в кислой жидкой композиции. Наблюдается, что вязкость кислой жидкой композиции можно эффективно регулировать посредством такой реологической добавки. Кроме того, наблюдается, что реологическая добавка не оказывает негативного влияния на стабильность стабилизированной кремниевой кислоты.

Предпочтительнее стабилизированная кремниевая кислота включает для стабилизации четвертичное аммониевое соединение, такое как холин. Кроме того, стабилизированная кремниевая кислота может включать воду. В наиболее предпочтительном воплощении кислая жидкая композиция по настоящему

аспекту включает 2,5-4,0 об.% кремния, 45-60 мас.% холинового соединения и 15-30 мас.% воды, а также 2-8% высокодисперсного диоксида кремния. Количество холинового соединения в настоящем описании основано на ионе холина без противоиона. Предпочтительным противоионом является холин, но могут присутствовать другие противоионы вместо него или, предпочтительно, кроме холина. Количество кремния является количеством элементарного кремния, измеренное с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии (AAS).

Отмечается, что предпочтительные воплощения, обсуждаемые в связи с одним аспектом, также применимы соответствующим образом к другому аспекту изобретения даже при отсутствии подробного обсуждения этого в вышеизложенном.

Кроме того, отмечается, что термин "стабилизированная кремниевая кислота" относится к форме кремниевой кислоты, которая стабилизирована от полимеризации (также известной как поликонденсация) в кремнезем (т.е. полностью поликонденсированную). Следовательно, кремниевая кислота находится в мономерной форме и/или олигомерной форме, так что в желудочно-кишечном тракте происходит гидролиз олигомера в мономеры, особенно из-за кислой среды, существующей в нем. Не исключается, что стабилизированная кремниевая кислота в настоящем изобретении находится в так называемой коллоидной форме. Один известный способ достижения стабилизации заключается в использовании стабилизатора, например, на основе четвертичного аммониевого соединения, и причем наиболее предпочтительным является холин.

Термин "полисахарид" хорошо известен в технике. Он определяется как соединение сахара с шестью или большим числом повторяющихся звеньев. Он определяется (согласно USPTO) как радикалы сахаридов, соединенные друг с другом гликозидными связями. Типичными полисахаридами являются глюкоза, крахмал, гликоген, хитин.

Термин "производное полисахарида" определяется как полисахарид, в котором по меньшей мере часть повторяющихся звеньев химически модифицирована по меньшей мере одним модификатором. Типичными модификаторами являются цепной алкил и замещенные цепные алкилы, такие как гидроксилалкил и карбоксилалкил. В настоящем описании алкил предпочтительно представляет собой низший алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил. Термин "производное целлюлозы" используется в соответствующем случае как замещенные варианты целлюлозы.

Термин "производное" НРМС или другой отдельной целлюлозы в связи с настоящей заявкой относится к модифицированной НРМС, например, путем модификации органической кислотой, с тем чтобы улучшить технологические свойства. Такое производное также может находиться в форме соли или в форме конъюгированного основания.

Краткое описание фигур

Эти и другие аспекты изобретения будут дополнительно поясняться ссылкой на чертеж, который схематически показывает растворение капсул из НРМС, наполненных жидкой смесью стабилизированной холином ортокремниевой кислоты и глицерина.

Примеры

Препаративный пример 1.

Хлорид холина обрабатывают холодной хлороводородной кислотой. К образовавшемуся раствору гидрохлорида холина добавляют тетрахлорид кремния(IV) (отношение SiCl_4 к хлориду холина 1 моль на 1-5 моль). Полученный раствор гидролизуют, добавляя воду (лед/вода со льдом) при охлаждении в интервале температур от -10 до -30°C . Раствор нейтрализуют, добавляя гидроксид натрия и поддерживая температуру ниже 0°C . Конечный pH составляет 1-1,5. Величину pH измеряют pH-анализатором, коммерчески доступным от Stratos, тип MS A405, Knick, снабженным электродом Memosens pH с эталонной системой Ag/AgCl_2 и жидким электролитом KCl.

После очистки активированным углем осадок вместе с активированным углем удаляют фильтрацией. Концентрацию воды снижают перегонкой в вакууме до тех пор, пока не получают препарат, содержащий 2,5-4 об.% кремния, 65-80 мас.% хлорида холина и 15-30 мас.% воды. Осадок, который образуется во время перегонки, удаляют фильтрацией. Твердые НРМС капсулы наполняют, с использованием пипетки, жидким препаратом, содержащим концентрированную стабилизированную ортокремниевую кислоту. Можно использовать очень маленькие НРМС капсулы (тип 3) для содержания в них 190 мг жидкого препарата. Наполненные капсулы герметично закрывают с использованием раствора НРМС (фармакоат 603) в этаноле.

Препаративный пример 2.

Хлорид холина обрабатывают холодной хлороводородной кислотой. К образовавшемуся раствору гидрохлорида холина добавляют тетрахлорид кремния(IV) (отношение SiCl_4 к хлориду холина 1 моль на 1-5 моль). Полученный раствор гидролизуют, добавляя воду (лед/вода со льдом) при охлаждении в интервале температур от -10 до -30°C . Раствор нейтрализуют, добавляя гидроксид натрия и поддерживая температуру ниже 0°C . Конечный pH составляет 1-1,5 при измерении pH детектором, описанным выше. После очистки активированным углем осадок вместе с активированным углем удаляют фильтрацией. Концентрацию воды снижают перегонкой в вакууме до тех пор, пока не получают препарат, содержащий 2,5-4 об.% кремния, 65-80 мас.% хлорида холина и 15-30 мас.% воды. Осадок, который образуется во

время перегонки, удаляют фильтрацией. К жидкому препарату, содержащему концентрированную стабилизированную ортокремниевую кислоту, добавляют 5% диоксида кремния (аэросил®) для повышения вязкости от 56 до 93 мПа·с. Полученную смесь инкапсулируют в твердые НРМС капсулы. Можно использовать очень маленькие НРМС капсулы (тип 3) для содержания в них 190 мг препарата. Наполненные капсулы герметично закрывают с использованием раствора НРМС (фармакоат 603) в этаноле.

Препаративный пример 3.

Хлорид холина обрабатывают холодной хлороводородной кислотой. К образовавшемуся раствору гидрохлорида холина добавляют тетрахлорид кремния(IV) (отношение SiCl_4 к хлориду холина 1 моль на 1-5 молей). Полученный раствор гидролизуют, добавляя воду (лед/вода со льдом) при охлаждении в интервале температур от -10 до -30°C . Раствор нейтрализуют, добавляя гидроксид натрия и поддерживая температуру ниже 0°C . Конечный pH составляет 1-1,5. После очистки активированным углем осадок вместе с активированным углем удаляют фильтрацией. Концентрацию воды снижают перегонкой в вакууме до тех пор, пока не получают препарат, содержащий 2,5-4 об.% кремния, 65-80 мас.% хлорида холина и 15-30 мас.% воды. Осадок, который образуется во время перегонки, удаляют фильтрацией. Жидкий препарат стабилизированной ортокремниевой кислоты разбавляют глицерином, и полученную смесь инкапсулируют в твердые НРМС капсулы с использованием стандартного метода. Капсулы из НРМС (тип с максимальным размером 1) наполняют до содержания в них 0,66 мг жидкой смеси. Наполненные капсулы герметично закрывают с использованием раствора НРМС (фармакоат 603) в этаноле.

Препаративный пример 4.

Хлорид холина обрабатывают холодной хлороводородной кислотой. К образовавшемуся раствору гидрохлорида холина добавляют тетрахлорид кремния(IV) (отношение SiCl_4 к хлориду холина 1 моль на 1-5 молей). Полученный раствор гидролизуют, добавляя воду (лед/вода со льдом) при охлаждении в интервале температур от -10 до -30°C . Раствор нейтрализуют, добавляя гидроксид натрия и поддерживая температуру ниже 0°C . Конечный pH составляет 1-1,5 при измерении pH детектором, описанным выше. После очистки активированным углем осадок вместе с активированным углем удаляют фильтрацией. Концентрацию воды снижают перегонкой в вакууме до тех пор, пока не получают препарат, содержащий 2,5-4 об.% кремния, 65-80 мас.% хлорида холина и 15-30 мас.% воды. Осадок, который образуется во время перегонки, удаляют фильтрацией. К жидкому препарату, содержащему концентрированную стабилизированную ортокремниевую кислоту, добавляют 5% диоксида кремния (аэросил®) для повышения вязкости от 56 до 93 мПа·с. Полученную смесь инкапсулируют в твердые НРМС капсулы типа 3, которые содержат 195 мг препарата. Заполненные капсулы герметично закрывают с использованием раствора НРМС (фармакоат 603) в этаноле. С использованием двухпозиционного инкапсулятора запаивают капсулы типа 3, содержащие концентрированную стабилизированную ортокремниевую кислоту, помещают в тела ОО НРМС, которые наполнены 400 мг очищенного рыбьего жира (48% EPA и 21% DHA в форме триглицеридов), и затем закрывают наполненные открытые тела крышками типа ОО. Полученные "капсулы-в-капсулах" герметично закрывают с использованием раствора НРМС (фармакоат 603) в этаноле.

Пример 1 определения характеристик.

Капсулы, наполненные композицией стабилизированной кремниевой кислоты, полученные согласно примеру 3, подвергают испытанию на дезинтеграцию. Используют О НРМС капсулы удлиненного типа, поставляемых Capsugel. Испытание на дезинтеграцию выполняют при различных концентрациях воды и выполняют согласно стандартным Pharma Tests DTC-70 и DIST-3. Для этой цели капсулы сначала инкубируют в течение 24 ч в системе растворения и затем 12 ч в системе дезинтеграции (в целом 36 ч). Капсулы полностью интактны после инкубации, т.е. не наблюдается никаких признаков дезинтеграции. Результаты приводятся в табл. 1.

Таблица 1. Время инкубации НРМС капсул, наполненных смесями стабилизированной кремниевой кислоты с глицерином, полученных согласно примеру 3

Состав препарата стабилизированной холином ортокремниевой кислоты	Инкубация А НРМС капсул Система растворения (Pharma Test DTC-70), 37°C , 200 об/мин, 24 часа	Инкубация В НРМС капсул Система дезинтеграции (Pharma Test DIST-3), 37°C , 12 часов
Число интактных капсул		
3% Si, 74% хлорида холина, 23% воды, pH 1	10 из 10	10 из 10
2% Si, 50% хлорида холина, 15% воды, 33% глицерина pH 1	10 из 10	10 из 10
1,5% Si, 38% хлорида холина, 10,5% воды, 50% глицерина pH 1	10 из 10	10 из 10

Пример 2 определения характеристик.

Капсулы, наполненные согласно примеру 1, подвергают химическому анализу. Капсулы для этой цели представляют собой капсулы, упакованные во флаконы из HDPE с магнитным индукционным алюминевым уплотнением и пакетиком осушителя, и хранились при комнатной температуре в течение 12

месяцев. Капсулы испытывают с использованием ETAAS и колориметрии, а также визуально для определения хрупкости. ETAAS является методом измерения, также называемым как электротермическая атомно-абсорбционная спектрометрия. Ее используют для измерения количества элементарного кремния (аналитическая ошибка 10%). Колориметрические эксперименты выполняют согласно методу с молибденовой синью. Этот метод специфический для ортокремниевой (мономерной) кислоты, т.е. в испытании измеряется количество кремния в форме ортокремниевой кислоты (аналитическая ошибка 10%).

Результаты приводятся в табл. 2 и 3. Из них следует, что концентрация как элементарного кремния, так и кремниевой кислоты остаются стабильными. Также капсулы в алюминиевых/алюминиевых блистерах, которые хранились при высокой относительной влажности, не показывают признаков поликонденсации через 12 месяцев, что подтверждает стабильные концентрации ортокремниевой кислоты (табл. 3).

Таблица 2. Химическая стабильность НРМС капсул типа 3, наполненных стабилизированной холином ортокремниевой кислотой, упакованных во флакон из HDPE с магнитным индукционным алюминиевым уплотнением

Состав/Упаковка	190 мг стабилизированной холином ортокремниевой кислоты (100%); тип первичной упаковки: флакон из HDPE с магнитным индукционным алюминиевым уплотнением	
	25°C/40% RH	
	Исходные	Через 12 месяцев
ETAAS (мг Si/капс)	5,1	5,4
Колориметрия (мг Si/капс)	5,1	5,3
Хрупкость (число поврежденных капсул/100 капсул)	0/100	0/100

Таблица 3. Химическая стабильность НРМС капсул типа 3, наполненных стабилизированной холином ортокремниевой кислотой, упакованных в ALU/ALU блистеры

Состав/Упаковка	190 мг стабилизированной холином ортокремниевой кислоты (100%); тип первичной упаковки: ALU/ALU блистер			
	25°C /60% RH		30 °C /70% RH	
	Исходная	Через 12 месяцев	Исходная	Через 12 месяцев
ETAAS (мг Si/капс)	5,1	4,9	5,1	5,0
Колориметрия (мг Si/капс)	5,1	5,2	5,1	5,4
Хрупкость (число поврежденных капсул/100 капсул)	0/100	0/100	0/100	0/100

Пример 3 определения характеристик.

Полученные согласно препаративному примеру 2000 капсул выдерживают в вакууме (при давлении 20 кПа (200 мбар)) в течение 2 ч при комнатной температуре. Обнаружено, что ни одна из капсул не протекла и масса капсулы не изменилась (<0,03%). Капсулы хранились в герметично закрытом alu/alu мешке, и испытание на герметичность повторяют через 1 месяц. Из 2000 хранившихся капсул ни одна не протекла, и масса капсулы не изменилась (<0,03%).

Пример 4 определения характеристик.

Растворение наполненных капсул, полученных согласно препаративному примеру 3, проводят в буферном растворе, который представляет собой физиологический солевой раствор. Результаты приводятся на чертеже. Эти результаты показывают, что стабилизированная кремниевая кислота высвобождается из капсулы в растворяющей среде весьма быстро и полностью без поликонденсации.

Пример 5 определения характеристик.

Капсулы, полученные согласно препаративному примеру 3, инкубируют при различных температурах и различной относительной влажности. Капсулы испытывают с использованием ETAAS и колориметрии, а также визуально для определения хрупкости. ETAAS является методом измерения, также называемым как электротермическая атомно-абсорбционная спектрометрия. Ее используют для измерения количества элементарного кремния (аналитическая ошибка 10%). Колориметрические эксперименты выполняют согласно методу с молибденовой синью. Этот метод специфический для ортокремниевой (мономерной) кислоты, т.е. в испытании измеряется количество кремния в форме ортокремниевой кислоты (аналитическая ошибка 10%).

Результаты приводятся в табл. 4 и 5. Из этих таблиц ясно, что хорошей является как физическая целостность капсул, так и стабильность стабилизированной холином ортокремниевой кислоты. Ни оболочка капсулы не становится хрупкой, ни поликонденсация стабилизированной кремниевой кислоты не наблюдается.

Таблица 4. Химическая и физическая стабильность НРМС капсул типа 1, наполненных жидкой смесью стабилизированной холином ортокремниевой кислоты и глицерина, полученных согласно препаративному примеру 3

Композиция А	285 мг глицерина (60%) 190 мг стабилизированной холином ортокремниевой кислоты (40%)			
	25°C/40% RH		25°C/60% RH	
	Исходные	Через 3 месяца	Исходные	Через 3 месяца
<i>Химическая стабильность</i>				
ETAAS (мг Si/капс)	4,9	4,7	4,9	4,7
Колориметрия (мг Si/капс)	4,8	4,8	4,9	4,8
Хрупкость (число поврежденных капсул/100 капсул)	0/100	0/100	0/100	0/100

Таблица 5. Химическая и физическая стабильность НРМС капсул типа 1, наполненных жидкой смесью стабилизированной холином ортокремниевой кислоты и глицерина, полученных согласно препаративному примеру 3

Композиция В	125 мг глицерина (39,7 %) 190 мг стабилизированной холином ортокремниевой кислоты (60,3 %)			
	25°C/40% RH		25°C/60% RH	
	Исходные	Через 3 месяца	Исходные	Через 3 месяца
<i>Химическая стабильность</i>				
ETAAS (мг Si/капс)	4,8	4,6	4,8	4,6
Колориметрия (мг Si/капс)	5	5	5	5
Хрупкость (число поврежденных капсул/100 капсул)	0/100	0/100	0/100	0/100

Пример 6 определения характеристик.

Композиции А и В, описанные в примере 5 определения характеристик, подвергают испытанию на сжатие на анализаторе TA XT Plus Texture analyzer (аналитическая ошибка 10%). Результаты приводятся в табл. 6 и 7.

Таблица 6. Испытание на сжатие, выполненное с композицией А

	25°C/40% RH		25°C/60% RH	
	Исходные	Через 3 месяца	Исходные	Через 3 месяца
Пиковое усилие (N)	13,7	13,2	13,7	12,8
Площадь положительного пика (N.c)	78,8	77,0	78,8	75,0

Таблица 7. Испытание на сжатие, выполненное с композицией В

	25°C 40% RH		25°C/60% RH	
	Исходные	Через 3 месяца	Исходные	Через 3 месяца
Пиковое усилие (N)	12,1	12,8	12,1	13,2
Площадь положительного пика (N.c)	71,0	75,0	71,0	76,0

Пример 7 определения характеристик.

Повторяют испытания, выполненные при определении характеристик в примере 5, но теперь композицию инкапсулируют в более крупные капсулы, т.е. типа О, а не типа 1. Кроме того, испытание выполняют в течение более длительного периода, т.е. 9 месяцев, а не 3 месяцев.

Таблица 8. Долговременная химическая и физическая стабильность НРМС капсул типа О, наполненных жидкой смесью стабилизированной холином ортокремниевой кислоты и глицерина

Композиция С	460 мг глицерина (69,7 %) 200 мг стабилизированной холином ортокремниевой кислоты (30,3 %)	
	25°C/60% RH	
	Исходные	Через 9 месяцев
ETAAS (мг Si/капс)	5,3	5,5
Colorimetry (мг Si/капс)	4,9	4,8
Хрупкость (число поврежденных капсул/100 капсул)	0/100	0/100

Таблица 9. Долговременная химическая и физическая стабильность НРМС капсул типа О, наполненных жидкой смесью стабилизированной холином ортокремниевой кислоты и глицерина

Композиция D	130 мг глицерина (39,4 %) 200 мг стабилизированной холином ортокремниевой кислоты (60,6 %)	
	25°C/60% RH	
	Исходные	Через 9 месяцев
ETAAS (мг Si/капс)	5,4	5,8
Colorimetry (мг Si/капс)	5,5	5,5
Хрупкость (число поврежденных капсул/100 капсул)	0/100	0/100

Пример для сравнения.

Смеси жидкой стабилизированной холином ортокремниевой кислоты с глицерином, полученные согласно протоколу, описанному в примере 3, используют непосредственно для наполнения мягких и твердых желатиновых капсул. Капсулы хранят при комнатной температуре в упаковочном контейнере (HDPE флакон). Мягкие желатиновые капсулы хранят в течение 1 недели, и после этого оценивают состояние капсул. Твердые капсулы хранят в течение 3 месяцев, и после этого оценивают состояние капсул. Результаты приводятся в табл. 1 и 2. Оказалось, что вода мигрирует между соответственно желатиновой оболочкой, смесью со стабилизированной кремниевой кислотой и воздухом в упаковочном контейнере, что приводит к деформированным и протекающим капсулам. Проблему стабильности нельзя решить путем использования специфического материала первичной упаковки.

Таблица 10. Стабильность мягких желатиновых капсул, наполненных содержащими ch-OSA смесями с полиолами. Для каждой композиции 4 капсулы хранят в течение 1 недели при комнатной температуре и в камере для испытаний на стабильность с регулируемой температурой и относительной влажностью 25°C, 60% RH). Капсулы проверяют визуально через 1 неделю

Композиция	Комнатная температура	25°C, 60%RH
100 % ch-OSA (pH 1,0)	4 из 4 капсул очень мягкие и повреждены (частично растворившиеся, разрушенные и набухшие).	4 из 4 капсул очень мягкие и повреждены (частично растворившиеся, разрушенные и набухшие).
67 ch-OSA 33% глицерина	4 из 4 капсул очень мягкие и повреждены (частично растворившиеся, разрушенные и набухшие).	4 из 4 капсул очень мягкие и повреждены (частично растворившиеся, разрушенные и набухшие).
67% ch-OSA 33% ПЭГ 600	4 из 4 капсул очень мягкие и повреждены (частично растворившиеся, разрушенные и набухшие).	4 из 4 капсул очень мягкие и повреждены (частично растворившиеся, разрушенные и набухшие).
Эталонный образец: 100% соевое масло	4 из 4 капсул интактны	4 из 4 капсул интактны

Таблица 11. Стабильность твердых желатиновых капсул, наполненных содержащими ch-OSA смесями с полиолами. Для каждой композиции 5 капсул хранят в течение 3 месяцев при комнатной температуре в открытой чашке Петри или упакованными в HDPE флакон. Капсулы проверяют визуально через 3 месяца

Композиция	Чашка Петри	HDPE флакон
100% ch-OSA (pH 1,0)	5 из 5 капсул повреждены и деформированы.	5 из 5 капсул повреждены и деформированы.
67% ch-OSA 33% глицерина	4 из 5 капсул повреждены и деформированы.	4 из 5 капсул повреждены и деформированы.
67% ch-OSA 33% ПЭГ 600	5 из 5 капсул повреждены и деформированы.	4 из 5 капсул повреждены и деформированы.
Эталонный образец: 100% соевое масло	5 из 5 капсул интактны.	5 из 5 капсул интактны.

Ссылки

- Iler 1979, The chemistry of silica, John Wiley & Sons, NY.
- Jugdaohsingh et al., 2000, Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71, 944.
- Calomme et al., 1997, Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid . Effect on the Si, Ca, Mg, and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biol. Trace Elem. Res.*, 56, 153.
- Calomme et al., 2006, Partial prevention of long-term femoral bone loss in aged ovariectomized rats supplemented with choline-stabilized orthosilicic acid. *Calcif. Tissue Int.*, 78, 227.
- Spector et al., 2008, Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9, 85.
- Barel et al., 2005, Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Arch. Dermatol. Res.*, 297, 147.
- Wickett et al., 2007, Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair. *Arch. Dermatol. Res.*, 299, 499.
- Geusens P, Pavelka K, Rovensky J, Vanhoof J, Demeester N, Calomme M, Vanden Berghe D., (2017). A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of choline-stabilized orthosilicic acid in patients with symptomatic knee osteoarthritis, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18: 2 DOI 10.1186/s12891-016-1370-7.
- Chiwele et al., 2000, The Shell dissolution of various empty hard capsules, *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 951.
- Rabadiya et al., 2013, A review: capsule shell material from gelatin to non animal origin material, *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*, 2, 42.
- Scientific opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food: choline-stabilised orthosilicic acid added for nutritional purposes to feed supplements, The EFSA Journal (2009), 948, 1-23.*

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Капсула для перорального приёма, включающая оболочку капсулы и наполненная кислой жидкой композицией с рН в интервале 0-2,5, содержащей стабилизированную соединением холина кремниевую кислоту, и в которой оболочка капсулы включает гидроксилалкилалкилцеллюлозу.
2. Капсула по п.1, в которой стабилизированная кремниевая кислота по существу включает мономеры и/или олигомеры кремниевой кислоты, предпочтительно ортокремниевую кислоту и/или её олигомеры.
3. Капсула по п.1 или 2, в которой жидкая композиция имеет рН в интервале 0,5-2,0, предпочтительно 0,8-1,3.
4. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой кремниевая кислота стабилизирована соединением холина, которое присутствует в концентрации по меньшей мере 20 мас.% от жидкой композиции.
5. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой композиция включает воду в количестве самое большее 30 мас.%, предпочтительно воды самое большее 20 мас.%, предпочтительнее воды самое большее 15 мас.%.
6. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой композиция имеет вязкость в интервале $0,08 \cdot 10^3$ - $2,0 \cdot 10^3$ мПа·с.
7. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой композиция дополнительно включает реологическую добавку.
8. Капсула по п.7, в которой реологическая добавка выбрана из аморфного кремния, фосфорной кислоты и/или её солей и триглицеридов, в частности из аморфного кремния, такого как высокодисперсный диоксид кремния.
9. Капсула по любому из предшествующих пунктов, особенно по п.7, в которой жидкая композиция дополнительно содержит разбавитель в количестве самое большее 20 мас.% и предпочтительнее самое большее 10 мас.% или свободна от разбавителей.

10. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой алкил представляет собой один или несколько из C₁-C₄-алкилов.

11. Капсула по любому из предшествующих пунктов, в которой оболочка капсулы дополнительно включает гидроксикалциллозу или производные гидроксикалциллозы и гидроксикалкалкаллозу, которые выбраны из группы, содержащей гидроксиэтилцеллозу, гидроксиэтилметилцеллозу, гидроксипропилцеллозу и гидроксипропилметилцеллозу, гидроксипропилметилцеллозу, простой эфир гидроксиэтилцеллозы, простой эфир гидроксипропилцеллозы, простой эфир гидроксиэтилметилцеллозы, простой эфир гидроксиэтилэтилцеллозы, простой эфир гидроксипропилметилцеллозы, а также их смеси.

12. Капсульный продукт для перорального приёма, включающий по меньшей мере одну внутреннюю капсулу, находящуюся в наружной капсуле, причём капсула по любому из предшествующих пунктов присутствует как внутренняя капсула, а наружная капсула также содержит фармацевтически приемлемую или приемлемую для питания композицию.

13. Капсульный продукт по п.12, в котором фармацевтически приемлемая или приемлемая для питания композиция представляет собой жидкую гидрофобную композицию и, например, включает масло.

14. Капсульный продукт по п.12 или 13, в котором фармацевтически и/или для питания приемлемая композиция включает пищевой и/или фармацевтически активный ингредиент.

15. Способ получения капсулы по любому из предшествующих пп.1-11, включающий стадии получения кислой жидкой композиции стабилизированной кремниевой кислоты; наполнения оболочки капсулы жидкой композицией и герметизации капсульной оболочки для получения указанной капсулы.

16. Биологически активная добавка к пище в качестве источника кремния, включающая капсулу по любому из предшествующих пп.1-11 или капсульный продукт по любому из пп.12-14.

17. Применение капсулы по любому из пп.1-11 или капсульного продукта по любому из пп.12-14 в качестве лекарственного средства как источника кремния.

