

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047401**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.16

(21) Номер заявки
202193169

(22) Дата подачи заявки
2020.05.22

(51) Int. Cl. *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A23L 33/15 (2016.01)
A23L 33/155 (2016.01)
A61K 47/12 (2006.01)

(54) **СПОСОБ СНИЖЕНИЯ ХРУПКОСТИ МЯГКИХ ГЕЛЕВЫХ КАПСУЛ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА С ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛАМИ, ВКЛЮЧАЮЩИХ ВИТАМИН С В ФОРМЕ АСКОРБАТА КАЛЬЦИЯ ИЛИ АСКОРБАТА МАГНИЯ**

(31) **19382412.5**

(32) **2019.05.22**

(33) **EP**

(43) **2022.02.22**

(86) **PCT/EP2020/064288**

(87) **WO 2020/234458 2020.11.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙЕР КОНСЬЮМЕР КЭР АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Сумета Перес Хавьер, Санс Сайс
Мария дель Пилар, Кабальо Гонсалес
Мария Анхела, Иглесиас Пинейро
Мария Элена, Тена Серрано Рубен,
Монтес Овиано Лусия, Приор
Кабанильяс Альберто (ES)**

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) RITA R ELLITHORPE ET AL: "Pilot Study: Reduction of Fatigue by Use of a Dietary Supplement Containing Glycophospholipids", THE JOURNAL OF THE AMERICAN NUTRACEUTICAL ASSOCIATION, vol. 6, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 23-28, XP055151750, table 4
US-A1-2012100123
US-A1-2010272792
US-B1-9629846

Anonymous: "Supplemental Forms: The Bioavailability of Different Forms of Vitamin C (Ascorbic Acid)", 3 August 2016 (2016-08-03), pages 1-10, XP055638502, Retrieved from the Internet:URL:https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C/supplemental-forms [retrieved on 2019-11-04] the whole document

(57) Настоящим изобретением предоставляется композиция, предпочтительно диетическая или фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из витамина(ов) (a), и, при необходимости, минералов (b) и фармацевтически или диетически приемлемого носителя, например, ДГК и/или ЭПК (c), включенные в мягкие гелевые капсулы на основе желатина, например, в оболочку, приготовленную из бычьего, свиного, растительного и сукцинированного желатина, причем витамин(ы) включает(ют) витамин С, и указанный витамин С по меньшей мере частично находится в форме соли аскорбата, например, помимо прочего, аскорбата кальция или любой другой соли двухвалентных катионов, такой как аскорбат магния.

B1**047401****047401 B1**

Область техники

Изобретение относится к мягким гелевым капсулам, в состав которых входят, в основном, витамины, включающим однократную дозу фармацевтической или диетической композиции, в которых аскорбиновая кислота заменена солью аскорбата, предпочтительно аскорбатом кальция, и, при необходимости, минеральные соединения и фармацевтически или диетически подходящий носитель, например, докозагексаеновая кислота класса омега-3 (ДГК) и/или эйкозапентаеновая кислота класса омега-3 (ЭПК).

Предпосылки к созданию изобретения

Мягкие гелевые капсулы используют во все большем количестве областей, в том числе для изготовления рецептурных лекарств, безрецептурных препаратов, витаминов и минеральных добавок.

Способ производства продуктов из мягкого геля состоит из пяти этапов: подготовка массы оболочки, изготовление наполняющего материала, процесс инкапсуляции, сушка и нанесение покрытия (смотрите, например, Hutchison KG, Ferdinando J. "Soft capsules". В: Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicine. Elsevier Health Sciences 2013, стр. 597-610).

Традиционно внешнюю оболочку изготавливают из желатина, пластификаторов и воды. В формулу оболочки могут быть включены дополнительные материалы, такие как вещества, придающие непрозрачность, красители, ароматизаторы, подсластители и консерванты. Этому материалу придают форму оболочки, которая образует самый внешний слой капсулы и в которой находится внутренний наполнитель, который обычно содержит АФИ или питательные вещества и вспомогательные вещества, которые используются для наполнения оболочки (далее - "наполнитель").

Одной из общих проблем, связанных со свойствами мягких гелевых капсул, является их хрупкость, в частности, мягких гелевых поливитаминных/мультивитаминных капсул. Производители капсул часто связывают такие неудовлетворительные характеристики капсул с процессами производства или условиями хранения. Тем не менее, капсула может становиться хрупкой из-за состава оболочки или наполнителя.

Хрупкость зачастую можно предотвратить поддержанием оптимальной пластичности оболочки капсулы, несмотря на то, что также играют роль другие факторы, такие как давление наполнения и механические воздействия в ходе упаковки, хранения и/или транспортировки.

Эластичность и пластичность материала оболочки часто зависит от типа желатина, его происхождения, типа метода денатурирования, молекулярной массы, прочности по Блуму, типа и количества пластификатора и содержания пигмента, такого как диоксид титана, при этом известно, что высокие уровни диоксида титана часто связаны с более высокой хрупкостью.

Кроме того, эластичность и пластичность материала оболочки также связаны с содержанием влаги в оболочке капсулы. В этом отношении влага постоянно мигрирует из материала оболочки в окружающую среду. Содержание влаги в мягких гелях, которые образуются в машине для капсулирования, составляет 35-40% мас./мас. Во время процесса сушки воздух проникает через оболочку, перемещая воду наружу к поверхности мягкого геля, снижая исходное содержание воды до 20-25% мас./мас. в первом или динамическом процессе сушки и до 10-15% мас./мас. во втором или статическом процессе сушки, (смотрите, например, Gullapalli RP. Soft gelatin capsules (softgels). J Pharm Sci. 2010; 99(10): 4107-48), при этом, если капсулы теряют слишком большое количество влаги (капсулы пересушены), они становятся хрупкими. Это явление также имеет место при хранении. Чтобы свести к минимуму миграцию влаги, можно оптимизировать такие факторы, как возраст желатина, толщина желатиновой ленты и смазочный материал, используемый во время процесса инкапсуляции, и дополнительно контролировать условия сушки и хранения (температура, влажность и условия обтекания воздушным потоком). Действительно, в холодные зимние месяцы системы отопления сушат воздух до относительной влажности 15-20%. Капсулы, находящиеся на открытом сухом воздухе, теряют влагу за считанные минуты и становятся хрупкими. В этих условиях для поддержания относительной влажности в оптимальном диапазоне 45-50% можно использовать портативные промышленные увлажнители. Для защиты капсул в помещении для инкапсуляции могут использоваться герметизируемые пакеты с возможностью повторного закрытия для открытых картонных коробок с капсулами. Таким образом, очевидно, что условия производства и хранения влияют на хрупкость мягких гелевых капсул.

Кроме того, свободная влага в оболочке может мигрировать в наполнитель. Из-за присутствия в наполнителе гигроскопичных соединений, которые притягивают воду из окружающей среды посредством абсорбции или адсорбции, капсулы могут становиться хрупкими за счет уменьшения эластичности материала оболочки или увеличения внутреннего давления. Следовательно, важно понимать, что свойства состава также играют важную роль в общих характеристиках капсулы, включая ее склонность к повышению хрупкости.

В заключение, на механические свойства сырья и самой капсулы могут влиять многочисленные параметры состава. Необходим обширный опыт в области производства капсул для определения основных свойств, которые влияют на характеристики капсулы. Поэтому производителям важно знать и тщательно проверять эти параметры, чтобы улучшить характеристики мягких гелевых капсул.

Настоящим изобретением решается техническая проблема определения дополнительных параметров состава, которые оказывают значительное влияние на хрупкость мягких гелевых капсул и которые решают эту проблему.

Краткое описание фигуры

Фиг. 1. Схемы иллюстрируют внутренний тест, использованный в примерах для оценки хрупкости мягких гелевых капсул. Способ заключается в размещении каждой капсулы на металлической испытательной платформе таким образом, чтобы шов всегда был параллелен пластине (фиг. 1А). Пробирка с метакрилатом расположена таким образом, чтобы капсула находилась по центру пробирки (фиг. 1В). На платформу помещают груз, на ее верхнюю часть (фиг. 1С), а затем платформу открывают, чтобы груз упал на капсулу (фиг. 1D), после падения груза проверяют целостность капсулы (фиг. 1Е и фиг. 1F).

Описание изобретения

Настоящее изобретение поясняется подробным описанием предпочтительных вариантов осуществления изобретения, приведенным ниже, а также включенным в описание примером.

При использовании по тексту настоящего документа термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, которая может использоваться в рецептурных и безрецептурных лекарственных средствах и которую можно приобрести лишь у врача или в аптеке.

При использовании по тексту настоящего документа термин "диетическая композиция" означает композицию, которая предназначена для дополнения дополнительными питательными элементами обычного рациона питания для повышения качества жизни и которая свободно доступна без рецепта в продуктовых магазинах или супермаркетах, а не только в аптеках.

В контексте настоящего изобретения фармацевтическая или диетическая композиция в виде лекарственной формы представляет собой мягкую гелевую капсулу на основе желатина.

Целью настоящего изобретения является решение проблемы выявления потенциальной первопричины общих проблем хрупкости мягких гелевых поливитаминных/мультиминеральных капсул на основе желатина.

Неожиданным образом, как показано в примере 1, тесты на хрупкость, проведенные со стандартными поливитаминными/мультиминеральными препаратами и с различными партиями, полученными из них, которые не включают витамин С или включают витамин С в форме аскорбиновой кислоты или в форме соли аскорбата, такой как аскорбат кальция, выявили, что хрупкость этих стандартных продуктов можно предотвратить, исключив витамин С из состава или заменив аскорбиновую кислоту источником витамина С в форме соли аскорбата, такой как аскорбат кальция. Ни одна из других замен, которые были протестированы и продемонстрированы в этом примере, не оказала реального и длительного воздействия на хрупкость таких испытанных композиций. Кроме того, любые изменения, внесенные в формулу оболочки (тип желатина, тип пластификатора и количество пластификатора), параметры процесса инкапсуляции (толщина желатиновой ленты и тип смазки) и условия сушки (поток воздуха, температура и влажность) решают проблему хрупкости. Кроме того, на основании экспериментов, выполненных и подробно описанных в примере 2 настоящего описания, можно сделать вывод, что удаление витамина С в форме аскорбиновой кислоты из состава наполнителя мягких гелевых капсул позволило избежать проблем хрупкости, связанных с продуктами на основе поливитаминов. Ни одна из других замен, протестированных и показанных в примере, не оказала реального и длительного воздействия на хрупкость таких протестированных композиций.

Следовательно, результаты, представленные в настоящем документе, показывают, что аскорбиновая кислота взаимодействует с другими компонентами наполнителя, ослабляя оболочку и приводя к образованию хрупких капсул. Использование витамина С в форме соли аскорбата сводит к минимуму эти взаимодействия, в результате чего предотвращается повреждение оболочки и, как следствие, ее хрупкость.

Таким образом, в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предоставляется композиция, предпочтительно диетическая или фармацевтическая композиция, включающая или состоящая из витамина(ов) (а) и, при необходимости, минералов (b), и фармацевтически или диетически подходящего носителя, например, ДГК и/или ЭПК, (с) включенных в мягкий желатин, например, в оболочку, приготовленную из бычьего, свиного, растительного и сукцинированного желатина, причем витамины включают витамин С, причем витамин С, по меньшей мере, частично находится в форме соли аскорбата, например, помимо прочего, аскорбата кальция или любой другой соли двухвалентных катионов, такой как аскорбат магния.

В частности, в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предоставляется композиция, предпочтительно диетическая или фармацевтическая композиция, включающая или состоящая из витамина(ов) (а) и, при необходимости, минералов (b), и фармацевтически или диетически подходящего носителя, например, ДГК и/или ЭПК, (с) включенных в мягкий желатин, причем сырье, используемое для получения витамина С в конечной диетической или фармацевтической композиции, находится в форме соли аскорбата, например, помимо прочего, аскорбата кальция или любой другой соли двухвалентных катионов, такой как аскорбат магния, но не в форме аскорбиновой кислоты. В этом смысле следует отметить, что в настоящем изобретении исходный источник, сырье, используемое для введения витамина С в конечную диетическую или фармацевтическую композицию, должен по меньшей мере частично представлять собой соль аскорбата, такую как, помимо прочего, аскорбат кальция или любую другую соль двухвалентных катионов, например, аскорбат магния. Предпочтительно первоначальный ис-

точник витамина С, присутствующего в конечной диетической или фармацевтической композиции, должен состоять, по меньшей мере, из 10% мас./мас. соли аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция или любая другая соль двухвалентных катионов, такая как аскорбат магния, причем такое массовое процентное отношение рассчитывают путем определения количества соли аскорбата из расчета на общее количество суммы соли аскорбата и аскорбиновой кислоты, присутствующей в сырье, используемом для введения витамина С в конечную диетическую или фармацевтическую композицию. Более предпочтительно, первоначальный источник, сырье витамина С, присутствующего в конечной диетической или фармацевтической композиции, по меньшей мере, на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% мас./мас. представляет собой соль аскорбата, такую как, помимо прочего, аскорбат кальция или любая другая соль двухвалентных катионов, такая как аскорбат магния, причем такое массовое процентное отношение рассчитывают путем определения количества соли аскорбата из расчета на общее количество суммы соли аскорбата и аскорбиновой кислоты, присутствующей в сырье, используемом для введения витамина С в конечную диетическую или фармацевтическую композицию. Более предпочтительно, исходный источник, сырье, используемое для введения витамина С в конечную диетическую или фармацевтическую композицию, имеет значительную степень чистоты, более 80%, более предпочтительно представляет собой соль аскорбата с чистотой более 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99%, такую как, помимо прочего, аскорбат кальция или любую другую соль двухвалентных катионов, например, аскорбат магния.

Аскорбат кальция - это соединение с молекулярной формулой $\text{CaC}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_{12}$. Это кальциевая соль аскорбата, один из минеральных аскорбатов. Это примерно 10 мас.% кальция. В качестве пищевой добавки он имеет номер E 302. Он одобрен для использования в качестве пищевой добавки в ЕС, США, Австралии и Новой Зеландии.

Следовательно, композиции по первому аспекту изобретения включают витамин С и могут дополнительно включать другие витамины, минералы или другие типы питательных веществ, при условии, что сырье, используемое для получения витамина С, присутствующего в конечной диетической или фармацевтической композиции, или витамин С, присутствующий в конечной диетической или фармацевтической композиции по существу, присутствуют в форме соли аскорбата (в соответствии с определением выше), и при этом такая пищевая или фармацевтическая композиция может дополнительно состоять из или включать, по меньшей мере, один или любые их смеси, например, витамин А (т.е., пальмитат ретинола или β -каротин), витамин В1 (т.е. тиамин или тиамин мононитрат), витамин В2 (т.е. рибофлавин), витамин В3 (т.е. никотинамид), витамин В5 (т.е. пантотеновая кислота или пантотенат кальция), витамин В6 (т.е. пиридоксин или пиридоксина гидрохлорид), витамин В9 (т.е. фолиевая кислота или метафолин), витамин В12 (т.е. цианокобаламин), витамин Н (т.е. биотин), витамин D (т.е. витамин D3), витамин Е (т.е. DL- α -токоферилацетат, DL- α -токоферол или природный D- α -токоферол), витамин К, холин (т.е. битартрат холина), железо (т.е. карбонильное железо, фумарат железа или сульфат железа), йод (т.е. йодид калия или йодат калия), магний (т.е. оксид магния), цинк (т.е. оксид цинка или сульфат цинка), селен (т.е. селенат натрия), медь (т.е. оксид меди или Сульфат меди), марганец (т.е. сульфат марганца), кальций (т.е. фосфат кальция или карбонат кальция), хром (т.е. хлорид хрома или пиколинат хрома), молибден (т.е. молибдат натрия или молибдат аммония), фторид (т.е. фторид кальция), хлорид, калий, натрий, ДГК (т.е. этиловый эфир рыбьего жира ДГК, триглицериды ДГК рыбьего жира или водоросли ДГК) и/или ЭПК (например, этиловый эфир ДГК рыбьего жира, триглицериды ДГК рыбьего жира или водоросли ДГК). Такие витамины, минералы и другие питательные вещества коммерчески доступны из источников, известных специалистам.

Предпочтительно диетическая или фармацевтическая композиция по изобретению состоит из или включает витамин С в форме соли аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция или любая другая соль двухвалентных катионов, такая как аскорбат магния (в соответствии с описанием выше), и, по меньшей мере, один дополнительный витамин, выбранный из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин А (например, β -каротин), витамин В1 (например, тиаминовая соль), витамин В2 (например, рибофлавин), витамин В3 (например, никотинамид), витамин В5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин В6 (например, соль пиридоксина), витамин В12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин Е (DL- α -токоферилацетат), витамин В9 (например, фолиевая кислота или метафолиновая кислота) и витамин Н (например, биотин) или любые их комбинации.

Кроме того, предпочтительно фармацевтическая или диетическая композиция по изобретению состоит из или включает витамины (а), выбранные из витамина С в форме соли аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция или любая другая соль двухвалентных катионов, такая как аскорбат магния, и по меньшей мере, еще одного витамина, выбранного из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин А (например, ретинола пальмитат или β -каротин), витамин В1 (например, тиаминовая соль), витамин В2 (например, рибофлавин), витамин В3 (например, никотинамид), витамин В5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин В6 (например, соль пиридоксина), витамин В12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин Е (DL- α -

токоферилацетат, DL- α -токоферол или природный D- α -токоферол), витамин B9 (например, фолиевая кислота) и витамин H (например, биотин) или любые их комбинации.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения фармацевтическая или диетическая композиция включает один или более минералов или питательных веществ, выбранных по меньшей мере из одного из списка, состоящего из или включающего железо (например, fumarат железа), йодид (предпочтительно йодат калия), магний (предпочтительно оксид магния), цинк (предпочтительно оксид цинка), селенит (предпочтительно селенит натрия) и медь (предпочтительно сульфат меди) или любые их комбинации.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления первого аспекта изобретения фармацевтическая или диетическая композиция включает минералы, выбранные из списка, состоящего из или включающего железо (в виде карбонильного железа), йодид (предпочтительно в виде йодида калия), кальций (предпочтительно в виде карбоната кальция), магний (предпочтительно в виде оксида магния), цинк (предпочтительно в виде оксида цинка) и медь (предпочтительно в виде сульфата меди) или любые их комбинации.

Более предпочтительно диетическая или фармацевтическая композиция по изобретению включает витамин C в форме соли аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция или любая другая соль двухвалентных катионов, такая как аскорбат магния и по меньшей мере один дополнительный витамин, выбранный из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин A (например, β -каротин), витамин B1 (например, тиаминовая соль), витамин B2 (например, рибофлавин), витамин B3 (например, никотинамид), витамин B5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин B6 (например, соль пиридоксина), витамин B12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин E (DL- α -токоферилацетат), витамин B9 (например, фолиевая кислота или метафолиновая кислота) и витамин H (например, биотин), и при этом такая фармацевтическая или диетическая композиция дополнительно включает минералы, выбранные из списка, состоящего из или включающего железо (в виде fumarата железа), йодид (предпочтительно в виде йодата калия), магний (предпочтительно в виде оксида магния), цинк (предпочтительно в виде оксида цинка), селенит (например, селенит натрия) и медь (предпочтительно в виде сульфата меди) или любые их комбинации.

Кроме того, предпочтительно в соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления первого аспекта фармацевтическая или диетическая композиция состоит из или включает витамины (a), выбранные из витамина C в форме соли аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция или любая другая соль двухвалентных катионов, такая как аскорбат магния и по меньшей мере еще одного витамина, выбранного из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин A (например, ретинола пальмитат или β -каротин), витамин B1 (например, тиаминовая соль), витамин B2 (например, рибофлавин), витамин B3 (например, никотинамид), витамин B5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин B6 (например, соль пиридоксина), витамин B12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин E (DL- α -токоферилацетат, DL- α -токоферол или природный D- α -токоферол), витамин B9 (например, фолиевая кислота) и витамин H (например, биотин), и при этом такая фармацевтическая или диетическая композиция дополнительно включает минералы, выбранные из списка, состоящего из или включающего: железо (например, карбонильное железо), йодид (предпочтительно в виде йодида калия), кальций (предпочтительно в виде карбоната кальция), магний (предпочтительно в виде оксида магния), цинк (предпочтительно в виде оксида цинка) и медь (предпочтительно в виде сульфата и/или оксида меди) или любые их комбинации.

Следовательно, в лекарственной форме по изобретению может использоваться широкий спектр витаминов и минералов, которые предпочтительно безопасны для употребления любым человеком с дефицитом минералов и/или витаминов, например, помимо прочего, беременными женщинами, кормящими женщинами или женщинами с репродуктивным потенциалом, которые пытаются забеременеть, в различных количествах, при условии, что витамин(ы) включает(ют) витамин C, и сырье, используемое для получения витамина C, присутствующего в диетической или фармацевтической композиции, или витамин C, присутствующий в конечной диетической или фармацевтической композиции, присутствует в форме соли аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция или любой другой образованной двухвалентным катионом соли, такой как аскорбат магния.

Следует отметить, что в качестве носителей питательных веществ диетической или фармацевтической композиции по изобретению может использоваться широкий спектр жиров и масел. Эти жиры или масла включают, например, оливковое масло, масло канолы, пальмовое масло, кокосовое масло, подсолнечное масло, арахисовое масло, растительное масло, лецитин, рыбий жир, масло семян хлопка, соевое масло, свиной жир, моноглицериды, диглицериды, сливочное масло, маргарин и прочие животные, растительные жиры и жиры из морепродуктов, а также молочные жиры, воски, такие как пчелиный воск, которые коммерчески доступны из источников, известных специалистам, и их смеси. Предпочтительным жиром для использования в пищевых батончиках по изобретению является растительное масло. Предпочтительно, может использоваться ДГК (докозагексаеновая кислота класса омега) или ЭПК. Кроме того, эти соединения действуют в качестве питательных веществ. ДГК представляет собой длинноцепочеч-

ную жирную кислоту, которая необходима для развития мозга и глаз у детей, и может быть включена в качестве ингредиента лекарственной формы по настоящему изобретению в количестве приблизительно 10-300 мг, предпочтительно 100-200 мг, наиболее предпочтительно 150 мг для беременных женщин, кормящих женщин и женщин с детородным потенциалом, которые пытаются забеременеть.

С другой стороны, важным компонентом мягких гелевых оболочек по настоящему изобретению является желатин. Исходный желатиновый материал, используемый для изготовления мягких капсул, получают путем частичного гидролиза коллагенового материала, такого как кожа, белые соединительные ткани или кости животных. В зависимости от процесса термической денатурации, используемого для получения желатиновой формы коллагена, желатиновый материал можно классифицировать как желатин типа А, который получают в результате кислотной обработки бычьей кости, шкуры крупного рогатого скота и кожи свиньи, имеющей изоэлектрическую точку в диапазоне рН 7 - рН 9, и желатин типа В, который получают щелочной обработкой бычьей кости и бычьей шкуры и имеет изоэлектрическую точку в диапазоне рН 4,7 - рН 5,2. Для получения желатина с необходимой вязкостью и характеристиками прочности по Блему для изготовления капсул могут использоваться смеси желатинов типа А и типа В. Желатин, пригодный для изготовления капсул, коммерчески доступен у компании Sigma Chemical Company, Сент-Луис, Миссури. Общее описание желатина и желатиновых капсул (смотрите, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ое изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), страница 1245 и страницы 1576-1582; и патент США № 4,935,243, Vorkan et al., выданный 19 января 1990г.; эти две публикации полностью включены в настоящий документ посредством ссылки).

Мягкая желатиновая оболочка капсул по настоящему изобретению в том виде, в котором она была первоначально приготовлена, содержит от около 20% до около 60% мас./мас. желатина, более предпочтительно от около 25% до около 50% мас./мас. желатина, наиболее предпочтительно от около 40% до около 50% мас./мас. желатина. Желатин может представлять собой желатин типа А и типа В или их смесь с числом Блума в диапазоне от около 60 до около 300.

Еще одним компонентом мягких желатиновых оболочек по настоящему изобретению является пластификатор. Для получения мягкой желатиновой оболочки добавляют один или более пластификаторов. Полученный таким образом мягкий желатин имеет характеристики гибкости, необходимые для использования в качестве инкапсулирующего агента. Пластификаторы, которые могут использоваться по настоящему изобретению, включают глицерин, сорбитан, сорбит или аналогичные низкомолекулярные полиолы и их смеси.

Оболочка по настоящему изобретению в том виде, в котором она была первоначально приготовлена, как правило, содержит от около 10% до около 35% мас./мас. пластификатора, предпочтительно от около 15% до около 30% мас./мас. пластификатора, наиболее предпочтительно от около 20% до около 30% мас./мас. пластификатора. Предпочтительным пластификатором, используемым в настоящем изобретении, является глицерин.

Оболочки из мягкой желатина по настоящему изобретению также содержат воду. Не привязываясь к какой-либо определенной теории, представляется, что вода способствует быстрому растворению или разрыву мягкой желатиновой оболочки при контакте с желудочно-кишечными жидкостями организма.

Оболочка по настоящему изобретению в том виде, в котором она была первоначально приготовлена, как правило, содержит от около 15% до около 50% мас./мас. воды, предпочтительно от около 25% до около 40% мас./мас. воды, наиболее предпочтительно от около 30% до около 40% мас./мас. воды.

Другие необязательные компоненты, которые могут быть включены в мягкие желатиновые оболочки, включают красители, включая цветные покрытия, ароматизаторы, консерванты, антиоксиданты, эссенции и другие компоненты для придания капсулам эстетического вида.

Композиции по настоящему изобретению можно инкапсулировать в любую обычную мягкую желатиновую оболочку, которая способна по существу содержать композицию в течение необходимого периода времени. Мягкие желатиновые оболочки по настоящему изобретению могут быть получены путем объединения соответствующих количеств желатина, воды, пластификатора и любых необязательных компонентов в подходящей емкости и перемешивания при нагревании примерно до 65°C с получением однородного раствора. Этот препарат с мягкой желатиновой оболочкой затем можно использовать для инкапсулирования необходимого количества наполнителя с использованием стандартной методологии инкапсулирования с получением цельных, герметичных, мягких желатиновых капсул. Желатиновым капсулам придают необходимую форму и размер, чтобы их можно было легко проглотить. Мягкие желатиновые капсулы по настоящему изобретению имеют подходящий размер для легкого проглатывания и обычно содержат от около 100 мг до около 2000 мг активной композиции. Мягкие желатиновые капсулы и методы инкапсуляции описаны в Р. К. Wilkinson et al., "Softgels: Manufacturing Considerations", *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, 41 (Specialized Drug Delivery Systems), P. Tyle, Ed. (Marcel Dekker, Inc., Нью-Йорк, 1990) стр. 409-449; F. S. Horn et al., "Capsules, Soft", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, том 2, J. Swarbrick and J. C. Boylan, изд. (Marcel Dekker, Inc., Нью-Йорк, 1990) стр. 269-284; M. S. Patel et al., "Advances in Softgel Formulation Technology", *Manufacturing Chemist*, том 60, № 7, стр. 26-28 (July 1989); M. S. Patel et al., "Softgel Technology", *Manufacturing Chemist*, том 60, № 8, стр. 47-49 (August 1989); R. F. Jimerson, "Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update", *Drug Development and Industrial Pharmacy*

(Interphex '86 Conference), том 12, № 8 & 9, стр. 1133-1144 (1986); и W. R. Ebert, "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", Pharmaceutical Technology, том 1, № 5, стр. 44-50 (1977); указанные публикации полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Полученная мягкая желатиновая капсула растворима в воде и желудочно-кишечных жидкостях. При проглатывании капсулы желатиновая оболочка быстро растворяется или разрывается в желудочно-кишечном тракте, в результате чего фармацевтические активные вещества вводятся из жидкой сердцевины в физиологическую систему.

Предпочтительно капсулы имеют продолговатую или овальную форму для облегчения проглатывания. Если капсула в совокупности содержит 300-700 мг активных ингредиентов, продолговатая капсула может иметь длину приблизительно 10-28 мм, предпочтительно 20-26 мм, в частности, длину приблизительно 25 мм и диаметр приблизительно 5-11 мм, предпочтительно 6-10 мм, в частности, 8-9 мм.

Композиция по изобретению может предпочтительно содержать по меньшей мере два, три, четыре, пять или по меньшей мере шесть питательных веществ, выбранных из группы, состоящей из или включающей: железо (т.е. карбонильное железо, фумарат железа или сульфат железа), йодид (т.е. йодид или йодат калия), магний (т.е. оксид магния), кальций (т.е. карбонат кальция), цинк (т.е. оксид цинка или сульфат цинка), селенит меди (т.е. сульфат меди или оксид меди), ДГК и ЭПК. Кроме того, композиция по изобретению может предпочтительно содержать по меньшей мере два, три, четыре, пять или, по меньшей мере шесть витаминов, выбранных из группы, состоящей из или включающей: витамин А (т.е. пальмитат ретинола или β -каротин), витамин В1 (т.е. тиамин или тиамин мононитрат), витамин В2 (т.е. рибофлавин), витамин В3 (т.е. никотинамид), витамин В5 (в виде пантотеновой кислоты или пантотената кальция), витамин В6 (т.е. гидрохлорид пиридоксина или пиридоксина), витамин В9 (т.е. фолиевая кислота или метафолин), витамин В12 (т.е. цианокобаламин), витамин Н (т.е. биотин), витамин D (т.е. витамин D3), витамин Е (т.е. DL- α -токоферилацетат, DL- α -токоферол или D- α -токоферол), холин (т.е. битартрат холина) и витамин К или любые их комбинации.

Более конкретно, диетическая или фармацевтическая композиция по изобретению содержит $\pm 200\%$, 150% или 100% , предпочтительно $\pm 50\%$, более предпочтительно $\pm 40\%$, 35% , 30% , 25% , 20% , 15% , 10% , 5% или 1% ингредиентов формул R21 и/или R22, указанных ниже, в мг на капсулу для состава наполнителя и в массовых процентах от общего количества компонентов оболочки для состава оболочки:

Таблица 1

Качественный и количественный состав для формул R21 и R22

Сырье	Формула R21	Формула R22	
Состав наполнителя (мг/капсула)	Витамин А в виде бета-каротина 30%	16,953	16,953
	Витамин С в виде аскорбата кальция	123,420	123,420
	Витамин D3 в виде колекальциферола 1,0 млн. мЕд/г	0,560	0,280
	Витамин Е в виде DL-альфа токоферолаацетата	15,750	15,750
	Витамин В1 в виде нитрата тиамина	2,071	2,071
	Витамин В2 в виде рибофлавина	1,540	1,540
	Витамин В3 в виде никотинамида	18,900	18,900
	Витамин В5 в виде D-пантотената кальция	9,209	9,209
	Витамин В6 в виде гидрохлорида пиридоксина	2,772	2,772
	Фолиевая кислота в виде птероилмоноглутаминовой кислоты	0,560	0,280
	Фолиевая кислота в виде L-метилфолата кальция	0,631	0,316
	Витамин В12 в виде цианокобаламина 0,1%	3,120	3,120
	Биотин в виде D-биотина	0,036	0,036
	Йод в виде йодата калия	0,316	0,316
	Магний в виде оксида магния	94,506	94,506
	Цинк в виде оксида цинка	12,450	12,450
	Селенит в виде селенита натрия	0,164	0,164
	Медь в виде моногидрата сульфата меди	2,795	2,795
	Железо в виде fumarата железа	42,588	42,588
	Состав оболочки (мас./мас.%)	ДГК в виде сложных эфиров этилового спирта, масло MEG-3™ 2050EE	550,000
Жёлтый пчелиный воск		60,000	60,000
Коллоидный диоксид кремния		5,000	5,000
Желатин		43,500	43,500
Глицерин		20,000	24,000
Оксид железа красный		0,250	0,250
Оксид железа чёрный		0,300	0,300
Вода		35,950	35,950

В другом частном варианте осуществления диетическая или фармацевтическая композиция по изобретению содержит $\pm 200\%$, 150% или 100% , предпочтительно $\pm 50\%$, более предпочтительно $\pm 40\%$, 35% , 30% , 25% , 20% , 15% , 10% , 5% или 1% ингредиентов каждой из формул GG3, G5, G7 или G8 ниже (в мг на капсулу для состава наполнителя и в процентах (по массе) от общего количества компонентов оболочки для состава оболочки):

Таблица 2

Качественный и количественный состав для формул G3, G5, G7 и G8

	Сырье	Формула	Формула	Формула	Формула
		G3	G5	G7	G8
Состав наполнителя (мг/капсула)	Витамин А в виде бета-каротина 30%	17,550	17,550	17,550	17,550
	Витамин А в виде ретинола пальмитата 1,0 млн. мЕд/г	1,515	1,515	1,515	1,515
	Витамин D3 в виде колекальциферола 1,0 млн. мЕд/г	1,620	1,620	1,620	1,620
	Витамин Е в виде DL-альфа токоферилацетата	56,302	56,302	-	-
	Витамин Е в виде D-альфа токоферола	-	-	25,650	25,650
	Витамин В1 в виде нитрата тиамина	2,158	2,158	2,158	2,158
	Витамин В2 в виде рибофлавина	2,000	2,000	2,000	2,000
	Витамин В3 в виде никотинамида	23,400	23,400	23,400	23,400
	Витамин В6 в виде гидрохлорида пиридоксина	3,405	3,405	3,405	3,405
	Фолиевая кислота в виде птероилмоноглутаминовой кислоты	1,080	1,080	1,080	1,080
	Витамин В12 в виде цианокобаламина 0,1%	4,200	4,200	4,200	4,200
	Биотин в виде D-биотина	0,051	0,051	0,051	0,051

	Витамин С в виде аскорбата кальция	128,563	128,563	128,563	128,563
	Витамин В5 в виде D-пантотената кальция	12,174	12,174	12,174	12,174
	Магний в виде оксида магния	69,636	69,636	69,636	69,636
	Кальций в виде карбоната кальция	390,768	390,768	390,768	390,768
	Железо в виде карбонила железа	31,050	31,050	31,050	31,050
	Цинк в виде оксида цинка	18,613	18,613	18,613	18,613
	Медь в виде моногидрата сульфата меди	4,179	-	-	-
	Медь в виде оксида меди	-	1,872	1,872	1,872
	Йод в виде йодида калия 5%	5,102	5,102	5,102	5,102
	ДГК в виде сложных эфиров этилового спирта, Рыбий жир 10/50 ЕЕ	512,190	512,190	512,190	512,190
	Желтый пчелиный воск	86,275	86,275	86,275	86,275
	Соевый лецитин	11,745	11,745	11,745	11,745
Состав оболочечки (мас./мас.%)	Желатин	43,502	43,502	43,502	43,502
	Глицерин	24,000	24,000	24,000	24,000
	Краситель в виде суспензии Аннато 8 %	0,794	0,794	0,794	0,794
	Очищенная вода	31,704	31,704	31,704	31,704

Любая из лекарственных форм по изобретению, за исключением витамина С, который должен быть приготовлен в форме соли аскорбата по меньшей мере частично, может быть приготовлена с использованием любых фармацевтически приемлемых форм описанных витаминов и/или минералов, указанных выше, включая их соли, известные специалистам. Например, применимые фармацевтически приемлемые соединения магния включают стеарат магния, карбонат магния, оксид магния, гидроксид магния и сульфат магния. Фармацевтически приемлемые соединения железа включают любые хорошо известные добавки железа II (двухвалентного) или железа III (трехвалентного), такие как сульфат железа, хлорид железа, глюконат железа, лактат железа, тартрат железа, комплексы железо-сахар-карбоксилат, фумарат железа, сукцинат железа, глутамат железа, цитрат железа, пирофосфат железа, холинзоцитрат железа, карбонат железа и т.д.

Витамины и/или минералы, которые используются в мягких гелевых капсулах по изобретению, предпочтительно рекомендуются для употребления любым человеком с дефицитом минералов и/или витаминов, например, помимо прочего, беременными женщинами, кормящими женщинами или женщинами с репродуктивным потенциалом, которые пытаются забеременеть. Эти витамины и/или минералы используются в количестве, которое является эффективным для дополнения рациона таким человеком с дефицитом минералов и/или витаминов, например, помимо прочего, беременными женщинами, кормящими женщинами или женщинами с репродуктивным потенциалом, которые пытаются забеременеть, или для питания развивающегося плода или ребенка таких женщин.

Каждая лекарственная форма может содержать один или более из указанных выше витаминов, минералов или других питательных веществ в любом количестве, безопасном для употребления любым человеком с дефицитом минералов и/или витаминов, например, помимо прочего, беременными или кормящими женщинами или женщинами с репродуктивным потенциалом, которые пытаются забеременеть (т.е. лекарственная форма содержит такое количество веществ, которое не причинит вреда женщине, потребляющей батончик, или ее развивающемуся плоду или грудному ребенку).

Как уже указывалось, предпочтительными являются лекарственные формы по изобретению, со-

стоящие в основном из (а) смеси поливитаминов, состоящей из партий на основе формул R21, R22, G3, G5, G7 или G8, которые содержат аскорбат кальция вместо витамина С в форме аскорбиновой кислоты, и которые не считаются хрупкими. Следует отметить, что такая мультивитаминная смесь может содержать примерно такие же качественные и количественные составы, как показано для любой из этих диетических или фармацевтических композиций.

Второй аспект изобретения относится к способу дополнения рациона любого человека с дефицитом минералов и/или витаминов, например, помимо прочего, рациона беременных или кормящих женщин или женщин с репродуктивным потенциалом, которые пытаются забеременеть, причем указанный способ включает введение человеку с дефицитом минералов и/или витаминов, например, помимо прочего, такого количества фармацевтической или диетической композиции согласно первому аспекту изобретения, которое достаточно для дополнения рациона. Предпочтительно, в день такому человеку, имеющему дефицит минералов и/или витаминов, вводится одна стандартная лекарственная форма фармацевтической или диетической композиции.

Третий аспект изобретения относится к способу снижения хрупкости фармацевтических или диетических композиций в виде мягкой гелевой капсулы на основе желатина, состоящих из или включающих (а) один или более витаминов, в которых по меньшей мере один из этих витаминов представляет собой витамин С в форме аскорбиновой кислоты и, при необходимости, (b) один или более минералов и (с) фармацевтически или диетически подходящие носители, такие как ДГК и/или ЭПК, причем указанный способ включает частичную или полную замену содержащегося витамина С в форме аскорбиновой кислоты витамином С в виде соли аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция, или любой другой образованной двухвалентным катионом солью, такой как аскорбат магния.

В качестве альтернативы, третий аспект изобретения также относится к способу снижения хрупкости фармацевтических или диетических композиций в виде мягкой гелевой капсулы на основе желатина, состоящая из следующих ингредиентов: (а) один или более витаминов, в которых по меньшей мере один из этих витаминов представляет собой витамин С в форме аскорбиновой кислоты и, при необходимости, (b) один или более минералов и (с) фармацевтически или диетически подходящие носители, такие как ДГК и/или ЭПК, причем указанный способ включает уменьшение содержания витамина С в форме аскорбиновой кислоты, частично или полностью, и замену его солью аскорбата, такой как, помимо прочего, аскорбат кальция или любой другой образованной двухвалентным катионом солью, такой как аскорбат магния.

Следует отметить, что любой из витаминов, минералов и/или других питательных веществ, указанных в первом аспекте изобретения, также может присутствовать в фармацевтических или диетических композициях, указанных в третьем аспекте изобретения. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические или диетические композиции, определенные в третьем аспекте изобретения, представляют собой диетические или фармацевтические композиции, которые включают витамин С в форме аскорбиновой кислоты и по меньшей мере один дополнительный витамин, выбранный из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин А (например, β -каротин), витамин В1 (например, тиаминовая соль), витамин В2 (например, рибофлавин), витамин В3 (например, никотинамид), витамин В5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин В6 (например, соль пиридоксина), витамин В12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин Е (DL- α -токоферилацетат), витамин В9 (например, фолиевая кислота или метафолиевая кислота) и витамин Н (например, биотин). Также, предпочтительно, фармацевтические или диетические композиции, определенные в третьем аспекте изобретения, представляют собой диетические или фармацевтические композиции, которые включают витамин С в форме аскорбиновой кислоты и по меньшей мере один дополнительный витамин, выбранный из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин А (например, ретинол пальмитат и β -каротин), витамин В1 (например, тиаминовая соль), витамин В2 (например, рибофлавин), витамин В3 (например, никотинамид), витамин В5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин В6 (например, соль пиридоксина), витамин В12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин Е (DL- α -токоферилацетат, DL- α -токоферол или D- α -токоферол), витамин В9 (например, фолиевая кислота) и витамин Н (например, биотин). Также, предпочтительно, фармацевтические или диетические композиции, определенные в третьем аспекте изобретения, представляют собой диетические или фармацевтические композиции, которые включают витамин С в форме аскорбиновой кислоты и по меньшей мере один дополнительный витамин, выбранный из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин А (например, β -каротин), витамин В1 (например, тиаминовая соль), витамин В2 (например, рибофлавин), витамин В3 (например, никотинамид), витамин В5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин В6 (например, соль пиридоксина), витамин В12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин Е (DL- α -токоферилацетат), витамин В9 (например, фолиевая кислота или метафолиевая кислота) и витамин Н (например, биотин), и при этом такая фармацевтическая или диетическая композиция дополнительно включает минералы, выбранные из списка, включающего или состоящего из следующих минералов: железо (в виде фумарата железа), йодид (предпочтительно в виде йодата калия), магний (предпочтительно в

виде оксида магния), цинк (предпочтительно в виде оксида цинка), селенит (например, селенит натрия) и медь (предпочтительно в виде сульфата меди) или любые их комбинации. Также, предпочтительно, фармацевтические или диетические композиции, определенные в третьем аспекте изобретения, представляют собой диетические или фармацевтические композиции, которые включают витамин С в форме аскорбиновой кислоты и по меньшей мере один дополнительный витамин, выбранный из группы, включающей или состоящей из следующих витаминов: витамин А (например, ретинол пальмитат или β-каротин), витамин В1 (например, тиаминовая соль), витамин В2 (например, рибофлавин), витамин В3 (например, никотинамид), витамин В5 (например, соль пантотеновой кислоты), витамин В6 (например, соль пиридоксина), витамин В12 (например, цианокобаламин), витамин D (например, колекальциферол), витамин Е (например, DL-α-токоферилацетат, DL-α-токоферол или D-α-токоферол), витамин В9 (например, фолиевая кислота) и витамин Н (например, биотин), и при этом такая фармацевтическая или диетическая композиция дополнительно включает минералы, выбранные из списка, включающего или состоящего из следующих минералов: железо (например, карбонильное железо), йодид (предпочтительно в виде йодид калия), кальций (предпочтительно в виде карбоната кальция), магний (предпочтительно в виде оксида магния), цинк (предпочтительно в виде оксида цинка), и медь (предпочтительно в виде сульфата и/или оксида меди) или любые их комбинации.

Четвертый аспект изобретения относится к способу получения или синтеза фармацевтической или диетической композиции согласно первому аспекту изобретения, которая может использоваться для дополнения пищевых потребностей человека с дефицитом минералов и/или витаминов, например, помимо прочего, рациона беременных или кормящих женщин, или женщин с репродуктивным потенциалом, которые пытаются забеременеть. Предпочтительно указанный препарат предназначен для приготовления единичной фармацевтической или диетической стандартной лекарственной формы, которую можно вводить один раз в день.

Наконец, предполагается, что любые описанные здесь признаки могут, при необходимости, комбинироваться с любым из вариантов осуществления любого способа, медицинского применения, набора и применения набора по настоящему изобретению; и любой вариант осуществления, приведенный в настоящем описании, может быть реализован по отношению к любому из них. Следует понимать, что частные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, показаны в качестве иллюстрации, и не предполагают ограничения объема изобретения.

Все патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы было специально и отдельно указано, что каждая патентная заявка и публикация отдельно и независимо друг от друга включены в настоящий документ посредством ссылки.

Использование термина в единственном числе может означать такой термин в количестве одного, но также и в значении "один или более", "по меньшей мере, один" и "один или более". Использование термина "другой" или "еще один" может также относиться к одному или более. Термин "или" в формуле изобретения используют для обозначения "и/или", если явно не указано, что он относится только к альтернативным вариантам, которые являются взаимоисключающими.

В настоящем описании и формуле термины "включающий" (и любая форма включения, такая как "содержать" и "содержит"), "иметь" (и любая его форма, например, "иметь" и "имеет"), "включающий" (и любая его форма, такая как "включает" и "включают") являются неограничительными или открытыми и не исключают дополнительных, не перечисленных элементов или этапов способа. Термин "содержит" также охватывает и явно раскрывает термины "состоит из" и "состоит по существу из". При использовании по тексту настоящего документа термин "состоящий по существу из" ограничивает пункт формулы изобретения до указанных материалов или этапов, при этом не исключаются материалы или этапы, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики, указанные в формуле изобретения. При использовании по тексту настоящего документа термина "состоящий из" исключаются любые не указанные в формуле элементы, этапы или ингредиенты, за исключением, например, примесей, обычно связанных с элементом или ограничением.

При использовании по тексту настоящего документа термин "или их комбинации" относится к любым перестановкам и комбинациям перечисленных элементов, предшествующих этому термину. Например, подразумевается, что выражение "А, В, С, или их комбинации" включает по меньшей мере одну из следующих комбинаций: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС и если порядок важен в конкретном контексте, также ВА, СА, СВ, СВА, ВСА, АСВ, ВАС, или САВ. Продолжая этот пример, недвусмысленно включены комбинации, которые содержат повторы одного или нескольких элементов или терминов, например, ВВ, ААА, АВ, ВВС, ААВСССС, СВВВВ, САВВВ, и так далее. Специалисту понятно, что, как правило, ограничения на количество элементов или терминов в любой комбинации отсутствуют, если иное не очевидно из контекста.

Используемые здесь термины, означающие приближение, такие как, помимо прочего, "приблизительно", "примерно", "около" относятся к признаку, который при таком изменении не обязательно понимается как абсолютный или совершенный, но который специалист сочтет достаточно близким к указан-

ному условию. Степень, в которой описание может изменяться, будет зависеть от того, насколько большое изменение может быть введено, и может ли специалист распознать модифицированный признак как все еще имеющий необходимые характеристики и свойства немодифицированного признака. В целом, с учетом вышеизложенного, в настоящем документе числовое значение с термином приближения, например, "приблизительно", может отличаться от указанного значения на $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ или 10%. Соответственно, термин "около" может означать указанное значение, отличающееся на $\pm 5\%$, предпочтительно на $\pm 2\%$, наиболее предпочтительно термин "около" означает точно указанное значение ($\pm 0\%$).

Примеры

Пример 1. Оценка с течением времени физических свойств новых формул, полученных из стандартных поливитаминных/мультиминеральных продуктов (STD1 и STD2).

Целью этого примера было выявить возможные первопричины хрупкости поливитаминных/мультиминеральных стандартных продуктов STD1 и STD2, качественный и количественный состав каждого из этих двух продуктов приведен в табл. 4 ниже.

В этом смысле следует отметить, что такие продукты были получены в соответствии со стандартными методами приготовления (STD) в соответствии с описанием ниже:

Получение наполнителя.

Наполнитель получают путем смешивания масла и желтого пчелиного воска при температуре 60-65°C. Когда весь пчелиный воск растворился, температуру снижают до 45°C. После этого добавляют и перемешивают минералы. На втором этапе температуру снижают до 30°C и добавляют витаминные соединения. Затем препарат смешивают, гомогенизируют, деаэрируют и пропускают через сито.

Перед капсулированием смесь хранится в закрытом резервуаре с азотом.

Получение состава оболочки.

Желатиновую массу получают путем смешивания и плавления в воде, очищенной под вакуумом, пластификатора, желатин и красителей, оксидов железа.

Процесс инкапсуляции:

Наполнитель и желатиновую массу перерабатывают в мягкие желатиновые капсулы с помощью машины для инкапсуляции. Для смазки ленты и в качестве агента, препятствующего слипанию капсул, используют смесь триглицеридов со средней длиной цепи и лецитином.

Процесс сушки:

После получения мягкие желатиновые капсулы высушивают. Вначале сушку производят с помощью роторной сушилки. Окончательная сушка происходит на лотках в статической сушилке.

Мы также приготовили соответствующие продукты по разным методикам приготовления. Различные методы приготовления использовали для того, чтобы путем регулирования параметров процесса инкапсуляции, как известно, и регулирования условий сушки и хранения можно было добиться снижения хрупкости мягких гелевых капсул. Для этого, как отражено в табл. 3 ниже, тестировали следующие параметры в отношении стандартных методов приготовления:

Процесс инкапсуляции:

Возраст желатина 12 ч и 72 ч.

Толщина ленты желатина: 0,92, 0,95 и 1,00 мм.

Внутренняя смазка: смесь триглицерида со средней длиной цепи и лецитина или вазелина.

Процесс сушки.

Количество вентиляторов с включенным потоком воздуха в динамической сушилке: 2 или 4 вентилятора.

Условия статической сушки: 22°C/20% относительной влажности или 27°C/10% относительной влажности.

Для оценки хрупкости мягких желатиновых капсул, полученных различными методами, был разработан внутренний тест. Способ заключается в размещении каждой капсулы на металлической испытательной платформе таким образом, чтобы шов был всегда параллелен пластине (фиг. 1A), при этом положение капсулы считалось критическим для испытания, поскольку такое положение явно влияло на результаты. Пробирка с метакрилатом с внутренним диаметром 30 мм, внешним диаметром 40 мм и высотой 100 мм была выбрана и расположена таким образом, чтобы капсула находилась по центру пробирки (фиг. 1B). На платформу помещают груз массой 100 г, на ее верхнюю часть (фиг. 1C), а затем платформу открывали, чтобы груз упал на капсулу (фиг. 1D), после падения груза проверяли целостность капсулы (фиг. 1E и фиг. 1F).

Тест проводили на репрезентативной выборке (25 капсул), и результаты были выражены в виде процента сломанных капсул. Продукт считался хрупким, когда процент разбитых капсул составлял более 12%.

Таблица 3

Результаты хрупкости для формул STD и испытания T1-T8 в течение 3 месяцев

Образец	Возраст желатина (часы)	Толщина ленты желатина (мм)	Внутренняя смазка	Количество включенных вентиляторов	Условия сушки	Хрупкость (%)			
						T0	T1M	T2M	T3M
STD 1	13-46	0,92	Лецитин	3-4	22 °C / 20 % HR	0	72	84	88
Тест 1	13-46	0,92	Лецитин	3-4	27 °C / 10 % HR	12	92	/	100
Тест 2	12	0,95	Лецитин	2	22 °C / 20 % HR	0	84	80	84
Тест 3	12	1,00	Лецитин	2	22 °C / 20 % HR	0	76	88	88
Тест 4	12	1,00	Лецитин	4	22 °C / 20 % HR	0	56	76	88
Тест 5	12	0,95	Лецитин	4	22 °C / 20 % HR	0	96	100	80
Тест 6	72	1,00	Лецитин	2	22 °C / 20 % HR	0	52	96	64
Тест 7	72	1,00	Лецитин	4	22 °C / 20 % HR	0	72	80	64
Тест 8	13-46	0,92	Вазелин	3-4	22 °C / 20 % HR	0	52	84	96

Из приведенных выше результатов ясно, что в случае стандартного продукта, независимо от метода его приготовления, капсулы были хрупкими (сломанные капсулы $\geq 12\%$).

Таким образом, помимо оценки воздействия на хрупкость продукта различных испытанных методологий, нами была произведена оценка дополнительных причин такой хрупкости путем приготовления различных по качеству и количеству составов с использованием поливитаминных/мультивитаминных стандартных формул (см. составы R1-R22 в табл. 4 и табл. 5 ниже), включая изменения в составе оболочки и рецептуре наполнителя.

В этом отношении, как описано в литературе, на хрупкость мягкой гелевой капсулы могут влиять тип желатина, его происхождение, метод денатурирования, молекулярная масса, число Блума. Кроме того, хрупкость можно уменьшить в зависимости от типа и количества используемого пластификатора.

С другой стороны, мы оценили эффект замены различных питательных веществ или вспомогательных веществ, которые были обнаружены в наполнителе. В частности, мы определили наличие или отсутствие оксида магния, трикальцийфосфата, глицерина (в различных концентрациях), лецитина и коллоидного кремнезема в составе наполнителя. Мы также оценили эффект замены аскорбиновой кислоты аскорбатом кальция, сульфата цинка оксидом цинка, сульфата железа фумаратом железа, а этиловый эфир ДГК из рыбьего жира был заменен на триглицериды ДГК из рыбьего жира. Кроме того, проверяли использование различных количеств пчелиного воска.

Чтобы соответствовать требованиям к количеству питательных веществ на капсулу и к размеру капсул (13 капсул продолговатой формы), масса наполнителя на капсулу была скорректирована на основе физических параметров каждого состава наполнителя.

Различный готовый продукт был упакован в полиэтиленовые пакеты и хранился в складских условиях (температура в диапазоне 15-25°C).

Чтобы найти причину хрупкости, хрупкость различных партий (формула STD и формулы R1-R22) дополнительно проверяли в разные моменты времени (нулевой момент времени, через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев). Результаты были выражены как процент сломанных капсул. Обобщенные результаты представлены в табл. 6 ниже.

Для оценки переменной хрупкости каждой партии с течением времени использовали медианный критерий Муда (95,0% доверительный интервал). Полученные значения показывают, что хрупкость различных продуктов значительно увеличивается со временем (значения $p \leq 0,05$), за исключением формул R20, R21 и R22 (значения $p > 0,05$).

Что касается партии R20, наполнитель которой не содержал витамин С в какой-либо форме, было получено 0% сломанных капсул при разном тестируемом времени отбора проб. Таким образом, при использовании формул R20 капсула не становится хрупкой по прошествии 12 месяцев с даты изготовления.

Что касается результатов по хрупкости для капсул по формулам R21 и R22, в которых наполнитель содержал витамин С в форме аскорбата кальция, никаких существенных различий с течением времени не наблюдалось. У обоих продуктов не наблюдались проблемы с хрупкостью по прошествии 12 месяцев с даты изготовления.

Следовательно, витамин С в форме аскорбиновой кислоты является основной причиной хрупкости разработанных поливитаминных/мультивитаминных продуктов (STD 1 и STD2). Использование витамина С в виде аскорбата кальция позволяет включать витамин С в поливитаминные/мультивитаминные продукты, не вызывая их хрупкости.

Качественный и количественный состав STD продуктов (STD1 и STD2) и формулы R1-R9

Сырьё	STD 1	STD 2	Формула R1	Формула R2	Формула R3	Формула R4	Формула R5	Формула R6	Формула R7	Формула R8	Формула R9
Витамин А в виде Бета-каротина 30%	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953
Витамин С в виде аскорб. к-ты	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000
Витамин С в виде аскорбата кальция	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Витамин D3 в виде копекальциферола 1,0 млн. МЕ/г	0.560	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280
Витамин Е в виде DL-альфа токоферилacetата	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750
Витамин В1 в виде нитрата тиамина	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071
Витамин В2 в виде рибофлавина	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540
Витамин В3 в виде никотинамида	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900
Витамин В5 в виде D-пантотената кальция	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209
Витамин В6 в виде гидрохлорида пиридоксина	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772
Фолиевая кислота в виде тетрагидроптероилпарааминовой кислоты	0.560	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280	0.280
Фолиевая кислота в виде L-метилфолата кальция	0.631	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316
Витамин В12 в виде цианокобаламина 0,1%	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120
Биотин в виде D-биотина	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036
Йодат в виде йодата калия	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316
Магний в виде оксида магния	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506
Цинк в виде сульфата цинка	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450
Цинк в виде сульфата цинка	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Селенит в виде селенита натрия	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164
Медь в виде многогидрата сульфата меди	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795
Железо в виде фумарата железа	42.588	42.588	42.588	42.588	42.588	42.588	42.588	42.588	42.588	42.588	42.588
Железо в виде сульфата железа	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДК в виде опоньюксидрилового спирта, масло МEG-3™205EE	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000
ДГК в виде триглицерида, In stock TG 2050-LQ-(K)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Желтый пчелиный воск	60.000	60.000	60.000	60.000	100.000	60.000	60.000	60.000	60.000	60.000	60.000
Коллоидный диоксид кремния	5.000	5.000	5.000	5.000	-	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000
Лешитин	-	-	-	-	3.000	-	-	-	-	-	-
Глицерин	-	-	-	-	-	10.000	10.000	40.000	40.000	-	-
Желатин	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500
Глицерин	20.000	20.000	27.000	13.500	20.000	24.000	26.000	24.000	26.000	24.000	26.000
Сорбитан	-	-	-	13.500	-	-	-	-	-	-	-
Оксид железа кобальтовый	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
Оксид железа чёрный	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300
Вода	35.950	35.950	28.950	28.950	35.950	31.950	29.950	31.950	29.950	31.950	29.950

Качественный и количественный состав продуктов формул R10-R22

Сырье	Формула R10	Формула R11	Формула R12	Формула R13	Формула R14	Формула R15	Формула R16	Формула R17	Формула R18	Формула R19	Формула R20	Формула R21	Формула R22
Витамин А в виде бета-каротина 30%	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953	16.953
Витамин С в виде аскорб. э-ты	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	102.000	-	-	-
Витамин С в виде аскорбата кальция	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	123.420	123.420
Витамин D3 в виде колекальциферола 1,0 млн. мкг/г	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.280
Витамин Е в виде DL-альфа токоферилацетата	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750	15.750
Витамин В1 в виде нитрата тиамина	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071	2.071
Витамин В2 в виде рибофлавина	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540	1.540
Витамин В3 в виде никотинамида	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900	18.900
Витамин В5 в виде D-пантотената кальция	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209	9.209
Витамин В6 в виде гидрохлорида пиридоксина	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772	2.772
Фолиевая кислота в виде птерилинметилглутаминовой кислоты	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.560	0.280
Фолиевая кислота в виде L-метилфолата кальция	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.631	0.316
Витамин В12 в виде цианокобаламина 0,1%	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120	3.120
Биотин-биотин	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036	0.036
Иодат в виде йодата калия	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316	0.316
Магний в виде оксида магния	94.506	-	-	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506	94.506
Цинк в виде оксида цинка	12.450	12.450	12.450	12.450	12.450	-	12.450	12.450	12.450	-	12.450	12.450	12.450
Цинк в виде сульфата цинка	-	-	-	-	-	27.450	-	-	-	27.450	-	-	-
Селенит в виде селенита натрия	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164	0.164
Медь в виде моногидрата сульфата меди	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795	2.795
Железо в виде fumarate железа	42.588	42.588	42.588	42.588	-	42.588	42.588	42.588	42.588	-	42.588	42.588	42.588
Железо в виде сульфата железа	-	-	-	-	38.080	-	-	-	-	38.080	-	-	-
ДПК в виде сложной эфиры стеарила, массой MEG-S™ 2050 E	550.000	-	550.000	-	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000	550.000
ДПК в виде триглицерида, Incom ega TG 2050-LQ-(1k)	-	488.400	-	488.400	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Желтый пчелиный воск	50.000	35.000	70.000	30.000	60.000	60.000	80.000	60.000	80.000	80.000	60.000	60.000	60.000
Коллоидный диоксид кремния	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	-	-	5.000	-	5.000	5.000	5.000
Трикальцийфосфат	120.581	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лецитин	-	-	-	-	-	-	20.000	-	20.000	20.000	-	-	-
Глицерин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Желатин	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500	43.500
Глицерин	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	20.000	24.000
Сорбитан	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Оксид железа красный	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
Оксид железа чёрный	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300	0.300
Вода	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950	35.950

Таблица 6

Результаты по хрупкости формул STD1 и формул R1-R22 по истечении периода 12 месяцев

Партия	Формула наполнителя													Формула оболочки					Хрупкость (%)							
	Оксид цинка	Глицин 1%	Глицин 4%	Пеплин	Когдано Формоз	Аскорб-к-та	Аскорбат кальция	Сульфат меди	Оксид железа	Сульфат железа	Сульфат железа	Триглицерид-фосфат	ЛК Р-200 КР ТБ	ЛК Р-200 КР ЕЕ	20% Глицин	24% Глицин	25% Глицин	27% Глицин	27% Глицин и Сорбитол (50:50)	T0	T1M	T2M	T3M	T6M	T9M	T12M
STD2	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	32	56	100	100	100	100	100
Формула R1	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	-	-	x	-	0	0	0	36	/	/	/
Формула R2	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	-	-	x	-	0	24	40	84	/	/	/
Формула R3	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	36	36	100	/	/	/
Формула R4	x	x	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	x	-	-	-	0	4	52	84	56	28	20
Формула R5	x	x	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	-	x	-	-	4	4	32	52	72	48	80
Формула R6	x	-	x	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	x	-	-	-	0	20	36	24	/	/	/
Формула R7	x	-	x	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	-	x	-	-	0	44	84	52	/	64	84
Формула R8	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	x	-	-	-	8	72	68	88	/	/	/
Формула R9	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	-	x	-	-	0	44	64	88	/	/	/
Формула R10	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	x	-	x	x	-	-	-	-	0	100	100	100	100	100	100
Формула R11	-	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	0	0	0	16	40	56
Формула R12	-	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	0	0	0	20	24	20
Формула R13	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	44	100	100	80	100	100
Формула R14	x	-	-	-	x	x	-	-	x	x	-	-	-	x	x	-	-	-	-	8	72	88	88	/	/	/
Формула R15	x	-	-	-	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	60	76	52	/	/	/
Формула R16	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	0	36	72	/	/	/
Формула R17	x	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	20	64	80	84	/	/	/
Формула R18	x	-	-	x	x	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	8	28	52	80	/	/	/
Формула R19	x	-	-	x	-	x	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	64	56	100	80	/	/	/
Формула R20	x	-	-	-	x	-	-	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
Формула R21	x	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
Формула R22	x	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	-	x	x	-	-	-	-	0	0	4	0	4	0	*

Знак * дает ссылку на текущие исследования.

Пример 2. Оценка с течением времени физических свойств новых партий, G1 и G2.

Для получения полной поливитаминной/мультиминеральной пренатальной добавки в одной мягкой гелевой капсуле были разработаны две разные формулы G1 и G2 (см. табл. 7). С течением времени для обеих этих формул возникли проблемы с хрупкостью (см. табл. 8).

Для определения основной причины хрупкости этих композиций, были внесены следующие изменения, в результате которых были изготовлены шесть новых композиций (G3-G8), которые приведены в табл. 7.

Были сделаны следующие изменения в формулах наполнителя: аскорбиновая кислота была заменена на аскорбат кальция; сульфат меди был заменен на оксид меди; и

DL- α -токоферилацетат (синтетический витамин E) был заменен на DL- α -токоферол (натуральный витамин E).

Были также сделаны следующие изменения в формулах оболочки:

желатин А был заменен на желатин В. В этом отношении, как описано в литературе, на хрупкость капсулы могут влиять тип желатина, его происхождение, метод денатурирования, молекулярная масса, число Блума. Таким образом, тестировали разные типы желатина.

Чтобы соответствовать требованиям, указанным в буклете на каждое питательное вещество для каждой капсулы, и соответствовать стандартному размеру продукта (22 продолговатых капсул), была скорректирована масса наполнителя на капсулу.

Готовые продукты для каждой из вышеупомянутых партий сушили при 22°C и относительной влажности 20%. Процесс сушки останавливали, когда гибкость капсул достигала 7,0 Н. Капсулы каждой из различных партий упаковывали в полиэтиленовые пакеты и хранили в складских условиях (температура в диапазоне 15-25°C).

Чтобы найти причину хрупкости, хрупкость различных партий (формулы G1-G8) дополнительно проверяли в разные моменты времени (нулевой момент времени, через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца и 6 месяцев). Результаты были выражены как процент сломанных капсул. Обобщенные результаты представлены в табл. 8 ниже.

Для оценки переменной хрупкости каждой партии с течением времени использовали медианный критерий Муда (95,0% доверительный интервал). Полученные значения показывают, что хрупкость различных продуктов значительно увеличивается со временем (значения $p \leq 0,05$), за исключением формул G3, G5, G7 и G8 (значения $p > 0,05$), когда значения оставались в пределах менее 12% разрушенных капсул. Общим фактором этих составов является использование витамина С в виде аскорбата кальция.

Следовательно, хрупкость разработанных поливитаминных/мультиминеральных продуктов связана с типом витамина С. Формулы с аскорбатом кальция не были хрупкими в течение 6 месяцев. Тем не менее, для формул с аскорбиновой кислотой капсулы были признаны хрупкими, при этом хрупкость увеличивалась со временем.

Таблица 7

Качественный и количественный состав продуктов формул G1-G8

Сырье	Формула G1	Формула G2	Формула G3	Формула G4	Формула G5	Формула G6	Формула G7	Формула G8
Витамин А в виде бета-каротина 30%	17.550	17.550	17.550	17.550	17.550	17.550	17.550	17.550
Витамин А в виде ретинола пальмитата 1,0 млн. МЕ/г	1.515	1.515	1.515	1.515	1.515	1.515	1.515	1.515
Витамин D3 в виде колекальциферола 1,0 млн. МЕ/г	1.620	1.620	1.620	1.620	1.620	1.620	1.620	1.620
Витамин Е в виде DL-альфа токоферилацетата	56.302	56.302	56.302	56.302	56.302	-	-	-
Витамин Е в виде DL-альфа токоферола	-	-	-	-	-	25.650	25.650	25.650
Витамин В1 в виде нитрата тиамина	2.158	2.158	2.158	2.158	2.158	2.158	2.158	2.158
Витамин В2 в виде рибофлавина	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000	2.000
Витамин В3 в виде никотинамида	23.400	23.400	23.400	23.400	23.400	23.400	23.400	23.400
Витамин В6 в виде гидрохлорида пиридоксина	3.405	3.405	3.405	3.405	3.405	3.405	3.405	3.405
Фолиевая кислота в виде птероил-моноглутаминовой кислоты	1.080	1.080	1.080	1.080	1.080	1.080	1.080	1.080
Витамин В12 в виде цианокобаламина 0,1%	4.200	4.200	4.200	4.200	4.200	4.200	4.200	4.200
Биотин в виде D-биотина	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051	0.051
Витамин С в виде аскорбиновой к-ты	75.000	106.250	-	106.250	-	106.250	-	-
Витамин С в виде аскорбата кальция	-	-	128.563	-	128.563	-	128.563	128.563
Витамин В5 в виде D-пантотената кальция	12.174	12.174	12.174	12.174	12.174	12.174	12.174	12.174
Магний в виде оксида магния	139.272	69.636	69.636	69.636	69.636	69.636	69.636	69.636
Кальций в виде карбоната кальция	338.666	390.768	390.768	390.768	390.768	390.768	390.768	390.768
Железо в виде карбонила железа	31.050	31.050	31.050	31.050	31.050	31.050	31.050	31.050
Цинк в виде оксида цинка	18.613	18.613	18.613	18.613	18.613	18.613	18.613	18.613
Медь в виде моногидрата сульфата меди	4.179	4.179	4.179	-	-	4.179	-	-
Медь в виде оксида меди	-	-	-	1.872	1.872	-	1.872	1.872
Йод в виде йодида калия	5.102	5.102	5.102	5.102	5.102	5.102	5.102	5.102
ДПК в виде сложных эфиров этилового спирта. Рыбий жир 10/50 Е.Е.	512.190	512.190	512.190	512.190	512.190	512.190	512.190	512.190
Пчелиный воск желтый	86.275	86.275	86.275	86.275	86.275	86.275	86.275	86.275
Соевый лецитин	11.745	11.745	11.745	11.745	11.745	11.745	11.745	11.745
Желатин А	43.502	43.502	43.502	43.502	43.502	-	43.502	-
Желатин В	-	-	-	-	-	43.502	-	43.502
Глицерин	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000	24.000
Краситель в виде суспензии Аннато 8 %	0.794	0.794	0.794	0.794	0.794	0.794	0.794	0.794
Очищенная вода	31.704	31.704	31.704	31.704	31.704	31.704	31.704	31.704

Таблица 8

Результаты по хрупкости формул G1-G8 по истечении периода 3 месяца

Партия	Формула наполнителя						Формула оболочки		Содержание капсулы в результате хрупкости (%)					
	Аскорб. к-та	Аскорбат кальция	Сульфат меди	Оксид меди	Синтетический витамин Е	Натуральный витамин Е	Желатин А	Желатин В	T0	T1M	T2M	T3M	T6M	
Формула G1	X	-	X	-	X	-	X	-	20	52	76	100		
Формула G2	X	-	X	-	X	-	X	-	12	76	92	72		
Формула G3	-	X	X	-	X	-	X	-	0	0	0	4		
Формула G4	X	-	-	X	X	-	X	-	0	0	20	48		
Формула G5	-	X	-	X	X	-	X	-	0	0	4	0		
Формула G6	X	-	X	-	-	X	-	X	0	8	24	20	52	
Формула G7	-	X	-	X	-	X	X	-	0	8	4	0	0	
Формула G8	-	X	-	X	-	X	-	X	0	0	0	0	0	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения хрупкости мягкой гелевой капсулы на основе желатина, содержащей фармацевтические или диетические композиции, включающие (а) один или более витаминов, причем по меньшей мере один из этих витаминов представляет собой витамин С в форме аскорбиновой кислоты, и фармацевтически или диетически подходящие носители (с); причем указанный способ включает полную замену содержания витамина С в форме аскорбиновой кислоты на витамин С в форме аскорбата кальция

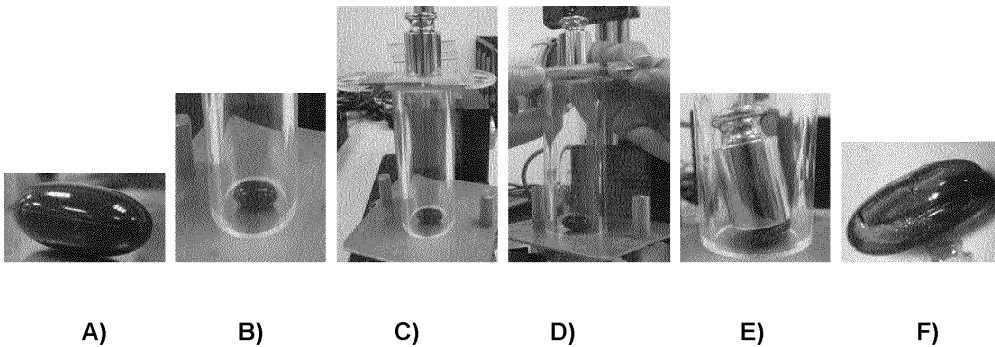
или аскорбата магния.

2. Способ снижения хрупкости мягкой гелевой капсулы на основе желатина, содержащей фармацевтические или диетические композиции, состоящие из или включающие (а) один или более витаминов, причем по меньшей мере один из этих витаминов представляет собой витамин С в форме аскорбиновой кислоты, и фармацевтически или диетически подходящие носители (с), причем указанный способ включает удаление витамина С в форме аскорбиновой кислоты.

3. Способ по п.1 или 2, где фармацевтические или диетические композиции дополнительно включают (b) один или более минералов.

4. Способ по любому из пп.1-3, где фармацевтически или диетически подходящие носители (с) представляют собой ДГК и/или ЭПК.

5. Способ по любому из пп.1-4, где фармацевтические или диетические композиции, указанные в нем, представляют собой диетические или фармацевтические композиции, включающие витамин С в форме аскорбиновой кислоты и по меньшей мере один дополнительный витамин, выбранный по меньшей мере из одного списка, состоящего из: витамина А, т.е. ретинол пальмитата или β -каротина, витамина В1, т.е. тиамин или тиамин мононитрата, витамина В2, т.е. рибофлавина, витамина В3, т.е. никотинамида, витамина В5, в виде пантотеновой кислоты или пантотената кальция, витамина В6, т.е. пиридоксина или пиридоксин гидрохлорида, витамина В9, т.е. фолиевой кислоты или метафолина, витамина В12, т.е. цианокобаламина, витамина Н, т.е. биотина, витамина D, т.е. витамина D3, витамина Е, т.е. DL- α -токоферил ацетата или в форме натурального или синтетического витамина Е, холина, т.е. битартрат холина и витамина К или любой их комбинации; и, при необходимости, причем такая фармацевтическая или диетическая композиция дополнительно включает по меньшей мере один минерал, выбранный по меньшей мере из одного списка, состоящего из: железа в виде карбонильного железа, fumarата железа или сульфата железа, йодида в виде йодида или йодата калия, магния в виде оксида магния, кальция в виде карбоната кальция, цинка в виде оксида цинка или сульфата цинка, селенита в виде селенита натрия и меди предпочтительно в виде сульфата меди или оксида меди, или любой их комбинации.



Фиг. 1



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2