

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392701 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.19

(22) Дата подачи заявки
2022.04.14

(51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A23L 2/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ

(31) 2105461.4

(32) 2021.04.16

(33) GB

(86) PCT/GB2022/050962

(87) WO 2022/219358 2022.10.20

(71) Заявитель:
ВИТУКС ГРУП АС (NO)

(72) Изобретатель:

Дилле Мортен Дж, Бэйдин Тьюна,
Хаттрем Магнус, Драгет Курт Ингар
(NO)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к композициям для перорального применения, полученным в форме гелеобразных эмульсий типа "масло в воде", к способам их получения и к их применению в качестве фармацевтических продуктов и нутрицевтических средств. В частности, изобретение относится к перорально вводимым гелеобразным эмульсиям типа "масло в воде", представляющим собой самоподдерживающиеся вязкоупругие твердые вещества, имеющим в составе гелеобразную водную фазу, содержащую гелеобразующий агент, представляющий собой агар, где указанная эмульсия стабилизирована поверхностно-активным веществом, представляющим собой белок растительного происхождения, полисахарид растительного происхождения или их производное.

A1

202392701

202392701

A1

КОМПОЗИЦИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение в целом относится к композициям для перорального применения, полученным в форме гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”, к способам их получения и применению в качестве фармацевтических продуктов и нутрицевтических средств. Композиции, будучи мягкими, в то же время подходят для разжевывания и могут быть получены в виде стандартной лекарственной формы, которую легко глотать. В частности, изобретение относится к композициям для перорального применения, приемлемым для пациентов и потребителей, желающих воздержаться от потребления побочных продуктов животного происхождения, например, для тех, кто придерживается вегетарианской диеты или является строгим вегетарианцем. Изобретение также относится к композициям для перорального применения, приемлемым для pescетарианцев.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Мягкие жевательные лекарственные формы являются альтернативой традиционным формам для перорального применения, таким как таблетки, капсулы, эликсиры и суспензии. Мягкие жевательные лекарственные формы легче глотать, чем таблетки и капсулы, и они хорошо подходят детям и пожилым людям, а также людям, страдающим дисфагией. Такие лекарственные формы являются распространенным вариантом выбора для пищевых добавок, содержащих витамины и/или минералы (так называемых “нутрицевтических средств”), а также подходят для доставки активных фармацевтических ингредиентов (англ. API). Активные компоненты (нутрицевтические или фармацевтические) могут присутствовать в гелеобразных эмульсиях типа “масло в воде” в форме липидов, будучи диспергированными в виде частиц или растворенными в масляной или водной фазе таких эмульсий.

Для изготовления мягких жевательных лекарственных форм, таких как гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, могут использоваться различные гелеобразующие агенты, однако на сегодняшний день наиболее широко применяется желатин благодаря его доступности, простоте использования и температуре золь–гель перехода. Желатин получают путем частичного гидролиза коллагена, содержащегося в коже, костях и соединительной ткани животных, причем чаще всего желатин получают из свинины, крупного рогатого скота и рыбы. Температура золь–гель перехода желатина обычно соответствует температуре тела

животного, из которого он получен. Вследствие этого желатины, полученные из млекопитающих, имеют температуру перехода, близкую к температуре тела человека, что позволяет получать гели, являющиеся твердыми при комнатной температуре, но тающие во рту после приема внутрь. Благодаря этому
5 лекарственных формы на основе желатина обеспечивают приятную «тающую во рту» текстуру или приятное «вкусовое впечатление». Желатин также обеспечивает быструю и стабильную кинетику растворения единицы дозирования в желудочно-кишечном тракте, что может способствовать быстрому усвоению любых активных компонентов.

10 Желатин обладает характерными поверхностно-активными свойствами, позволяющими ему действовать не только как эмульгатор, но и как гелеобразующий агент. Это делает его хорошим выбором при использовании в качестве гелеобразующего агента для получения эмульсий типа «масло в воде», пригодных для разжевывания. Эмульсии на основе желатина обычно проявляют «эффект
15 активного наполнителя», при котором капли масла интенсивно взаимодействуют с окружающей сеткой геля и обычно называются «активными наполнителями». Когда капли масла являются достаточно мелкими, такое взаимодействие между сеткой геля и каплями масла увеличивает модуль накопления гелеобразной эмульсии по сравнению с безмасляным гелем, т.е. с одним только гелем. И наоборот, капли
20 масла, которые распределены по всему гелю, почти или совсем не взаимодействуя с сеткой геля, известны как «неактивные наполнители» и обуславливают модуль упругости гелеобразной эмульсии ниже, чем у одного только геля. Когда капли масла гелеобразной эмульсии присутствуют в качестве «неактивных наполнителей», эмульсия с течением времени может стать нестабильной. Это
25 может привести к дестабилизации эмульсии и «выпотеванию» масла.

Несмотря на множество полезных свойств желатина, позволяющих использовать его при изготовлении мягких жевательных лекарственных форм, животное происхождение желатина делает его неприемлемым для многих пациентов и потребителей из-за их религиозных убеждений или пищевого выбора.
30 Например, являясь побочным продуктом животного происхождения, желатин неприемлем для строгих вегетарианцев.

Гелеобразующие агенты неживотного происхождения, предложенные ранее для использования при изготовлении мягких жевательных лекарственных форм, таких как гелеобразные эмульсии типа «масло в воде», включают небелковые
35 материалы, такие как альгинаты, каррагенаны и пектины. Однако гелеобразующие

свойства таких материалов сложно контролировать из-за необходимости их комплексобразования с ионами металлов, изменения температуры и/или регулирования величины pH для получения требуемого “геля”. Это не является оптимальным, когда речь идет о лекарственной форме, производимой в
5 промышленных масштабах.

Альтернативным гелеобразующим агентом, широко применяемым в пищевой и других непищевых отраслях, является агар. Агар получают из морских красных водорослей, он включает полисахарид, содержащий галактозные субъединицы. Агар представляет собой терморезистивный полимер, превращающийся в гель при
10 температуре примерно 30–45°C. Агар плавится при температуре примерно 85–90°C и после плавления сохраняет жидкое состояние до тех пор, пока не будет охлажден до температуры 40°C. Благодаря большому гистерезису между температурами гелеобразования и плавления он потенциально может быть использован для
15 крупномасштабного производства единиц дозирования, полученных из гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”. Однако в отличие от желатина, из которого получают мягкие, пластичные гели, способные выдерживать высокую степень сжатия, прежде чем они разрушатся, гели на основе агара являются твердыми и хрупкими. Тогда как гель на основе желатина может выдержать сжатие до 70–90%, прежде чем разрушится, например, гель на основе агара обычно
20 фрагментируется при деформации всего в 20%. Это серьезно ограничивает его применение при изготовлении любых единиц дозирования, которые должны быть мягкими, пригодными для разжевывания и создавать приятное ощущение во рту.

В отличие от гелей на основе желатина, гели на основе агара, кроме того, склонны к синерезису, т.е. самопроизвольному высвобождению воды из геля при его
25 старении. Гели представляют собой трехмерную сеть полимеров, которые сшиваются друг с другом, удерживая воду внутри своей структуры. Если полимерная сеть не нарушена, вода остается на месте. Однако с течением времени полимеры, образующие гель, могут сжиматься или изменять свою конформацию, что приводит к вытеснению воды и усадке геля. Просачивание воды из геля
30 известно как “синерезис”, и его следует свести к минимуму для любой единицы дозирования, предназначенной для перорального применения, из-за необходимости обеспечения достаточного срока хранения, т.е. единица дозирования для перорального применения должна оставаться стабильной в течение длительного времени. Одним из способов, с помощью которых традиционно решалась проблема
35 синерезиса агаровых гелей, является увеличение концентрации агара. Однако

увеличение концентрации может привести к образованию более жесткого, более твердого и более хрупкого геля, что нежелательно при получении мягкой жевательной лекарственной формы.

5 Таким образом, сохраняется потребность в альтернативных мягких, но в то же время пригодных для разжевывания, композициях для пероральной доставки фармацевтических продуктов и/или нутрицевтических средств, подходящих для вегетарианцев, пекетарианцев и строгих вегетарианцев. В частности, существует потребность в таких композициях, которые смогли бы обеспечить приемлемую альтернативу обычным эмульсиям типа “масло в воде” на основе желатина с точки зрения их “жевательных” и вкусовых характеристик. Такие композиции должны быть пригодны для производства в промышленных масштабах и иметь достаточную стабильность (т.е. срок хранения) для применения в качестве фармацевтических и/или нутрицевтических продуктов.

15 Настоящее изобретение направлено на удовлетворение по меньшей мере некоторых из этих потребностей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной работе Заявитель предлагает гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, приемлемые для пациентов и потребителей, являющихся вегетарианцами, пекетарианцами или строгими вегетарианцами, в частности, для пациентов и потребителей, придерживающихся вегетарианской или строгой вегетарианской диеты. В качестве гелеобразующего агента в эмульсиях используют агар, и эмульсии стабилизируют с помощью определенных поверхностно-активных веществ растительного происхождения. В частности, эмульсии стабилизируют с помощью по меньшей мере одного поверхностно-активного белка или полисахарида, полученных из растения, или их производного. Заявитель обнаружил, что при использовании для стабилизации гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” на основе агара эти высокомолекулярные (т.е. “макромолекулярные”) поверхностно-активные вещества растительного происхождения являются предпочтительными по сравнению с низкомолекулярными поверхностно-активными веществами. В частности, Заявитель обнаружил, что эти макромолекулярные поверхностно-активные вещества позволяют получать гелеобразные эмульсии, являющиеся стабильными и обладающие требуемыми реологическими характеристиками для пероральной доставки активных агентов в мягкой, но при этом пригодной для разжевывания, лекарственной форме.

Согласно одному из аспектов, в изобретении предложена перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, представляющая собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу, содержащую гелеобразующий агент, представляющий собой агар, где
5 указанная эмульсия стабилизирована поверхностно-активным веществом, представляющим собой белок растительного происхождения, полисахарид растительного происхождения или их производное.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложен способ получения гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего
10 документа, при этом указанный способ включает в себя стадии, на которых: формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически переносимых липидов; формируют водную фазу, содержащую гелеобразующий агент, представляющий собой агар; объединяют указанные масляную и водную фазы с образованием эмульсии типа “масло в воде” в присутствии поверхностно-
15 активного вещества, представляющего собой белок растительного происхождения, полисахарид растительного происхождения или их производное; и обеспечивают возможность гелеобразования указанной эмульсии.

Согласно еще одному аспекту, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, для
20 перорального применения в качестве лекарственного средства или для перорального применения при лечении.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, содержащая по меньшей мере один фармацевтически активный компонент для
25 перорального применения при лечении состояния, реагирующего на лечение указанным фармацевтически активным компонентом.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение фармацевтически активного компонента при изготовлении лекарственного средства для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на лечение
30 указанным фармацевтически активным компонентом, где указанное лекарственное средство получают в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложен способ лечения у человека или нечеловекоподобного животного (например, пациента) состояния,

реагирующего на лечение фармацевтически активным агентом, при этом способ включает в себя стадию, на которой указанному субъекту перорально вводят фармацевтически эффективное количество указанного агента в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, в качестве нутрицевтического средства.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Определения

Термин “гель” относится к форме вещества, являющейся промежуточной между твердым веществом и жидкостью. Образование “геля” обычно включает в себя объединение или сшивание полимерных цепей с формированием трехмерной сетки, которая улавливает или иммобилизует растворитель (например, воду) внутри себя с образованием достаточно жесткой структуры, устойчивой к растеканию при температуре окружающей среды, т.е. при температуре ниже примерно 25°C, предпочтительно, ниже примерно 20°C. С реологической точки зрения “гель” может быть определен в соответствии с его модулем накопления (или “модулем упругости”), G' , отражающим упругую природу (накопление энергии) материала, и его модулем потерь (или “модулем вязкости”), G'' , отражающим вязкую природу (потерю энергии) материала. Их соотношение, тангенс δ (равный G''/G'), также называемое “тангенсом угла потерь”, обеспечивает меру того, насколько напряжение и деформация не совпадают по фазе друг с другом.

Материал, являющийся “вязкоупругим”, характеризуется реологическими свойствами, отчасти напоминающими реологические свойства вязкой жидкости, а отчасти – реологические свойства упругого твердого тела.

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” в соответствии с изобретением представляют собой “самоподдерживающиеся вязкоупругие твердые вещества”. Это означает, что они обладают характеристиками, промежуточными между характеристиками твердого вещества и жидкости, но проявляют при этом преобладающее поведение твердого вещества, т.е. имеют реологические характеристики, больше соответствующие характеристикам твердого вещества, чем жидкости. “Преобладающее поведение твердого вещества” не может быть купировано (т.е. нарушено) добавлением большего количества растворителя.

Напротив, в случае малопрочной (или переплетенной) гелевой структуры, в которой отсутствуют стабильные (т.е. долгоживущие) межмолекулярные поперечные связи, переплетенная сетчатая структура геля может быть устранена путем добавления большего количества растворителя и может быть легко разрушена даже при очень низкой скорости сдвига/напряжении сдвига.

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” по изобретению обладают механической жесткостью, но в отличие от твердого вещества они поддаются деформации. В частности, гелеобразные эмульсии, описанные в контексте настоящего документа, имеют модуль накопления, G' , больший, чем их модуль потерь, G'' , (т.е. $G' > G''$) в широком диапазоне частот, например, в диапазоне частот от 0,001 до 10 Гц при измерении при температуре окружающей среды (т.е. при температуре в диапазоне от 18°C до 25°C, например, при 20°C) и деформации 0,1%. Модуль накопления и модуль потерь могут быть измерены с помощью известных способов, например, с использованием реометра Kinexus Ultra+ с измерительной геометрией C 4/40. Ожидается, что значения модуля накопления и модуля потерь не будут отличаться при изменении с использованием других типов реометров в пределах диапазона линейной вязкоупругости.

В частности, гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные в контексте настоящего документа, будут обладать следующими свойствами: $G' > G''$ в диапазоне частот от 0,001 до 10 Гц при деформации 0,1%; при этом модуль накопления (G') при температуре окружающей среды (т.е. при температуре в диапазоне от 18°C до 25°C, например, при 20°C) находится в диапазоне от 10 до 200000 Па, предпочтительно, от 100 до 100000 Па, более предпочтительно, от 500 до 50000 Па.

Малопрочные гелевые структуры обычно имеют тангенс угла потерь $\tan \delta > 0,1$. В случае высокопрочных гелевых структур или полностью сформированных гелевых структур наблюдаются $G' \gg G''$ и более низкие значения $\tan \delta (< 0,1)$. Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные в контексте настоящего документа, обычно считаются “высокопрочными гелями” при температуре окружающей среды, т.е. при температуре в диапазоне от 18°C до 25°C, например, при 20°C.

При использовании в контексте настоящего документа термин “гелеобразный” относится к образованию “геля”. Термин используют как в отношении физической природы водной фазы эмульсии, так и в отношении физической природы эмульсии типа “масло в воде”. Понятно, что капли масла,

будучи диспергированы в гелеобразной водной фазе эмульсий типа “масло в воде”, являющихся предметом изобретения, действуют до некоторой степени подобно твердому веществу. Таким образом, “гелеобразная” природа водной фазы также является характеристикой эмульсии типа “масло в воде”, т.е. ее также можно
5 считать “гелеобразной”, как описано в настоящем документе.

Если не определено иное, термин “жидкость” при использовании в контексте настоящего документа относится к веществу, которое свободно течет и поддерживает постоянный объем. Термин включает в себя загущенные жидкости и вязкие текучие жидкости. “Жидкость” имеет модуль потерь (G''), который выше, чем
10 ее модуль накопления (G'), и тангенс угла потерь ($\tan \delta$), больший 1.

При использовании в контексте настоящего документа, термин “поверхностно-активное вещество” относится к поверхностно-активному соединению или композиции, способным снижать натяжение на поверхности раздела фаз между двумя несмешивающимися жидкостями, например, на границе
15 раздела между маслом и водой. Как правило, поверхностно-активное вещество будет амфифильным по своей природе и будет содержать как гидрофобные, так и гидрофильные компоненты. Поверхностно-активное вещество может состоять из одного компонента или представлять собой смесь компонентов. Если поверхностно-активное вещество представляет собой смесь компонентов, отдельные компоненты
20 чаще всего, хотя и не обязательно, будут иметь похожую структуру. Следует понимать, что в случае, когда поверхностно-активное вещество для применения по изобретению получают из продукта природного происхождения (т.е. из растения или части растения), оно, как правило, будет содержать смесь различных компонентов. Поверхностно-активное вещество может представлять собой продукт природного
25 происхождения, полученный из растения или части растения, или может быть его производным, как описано в контексте настоящего документа (т.е. поверхностно-активное вещество может быть полусинтетическим).

При использовании в контексте настоящего документа термин “жирная кислота” относится к неразветвленной или разветвленной, предпочтительно,
30 неразветвленной, углеводородной цепи, содержащей на одном конце, обычно обозначаемом α (альфа) концом, группу карбоновой кислоты ($-\text{COOH}$). Углеводородная цепь может быть насыщенной либо (моно- или поли-) ненасыщенной. Традиционно нумерацию атомов углерода начинают с α -конца, так что атом углерода карбоксильной группы кислоты является атомом углерода под
35 номером 1. Другой конец, которым обычно является метильная ($-\text{CH}_3$) группа, как

правило, обозначают ω (омега), так что концевой атом углерода представляет собой ω -углерод. Любые присутствующие двойные связи могут иметь цис- или транс-конфигурацию. Условное обозначение " ω -х" используют, чтобы показать, что двойная связь расположена в положении х углерод-углеродной связи, считая от
5 концевого атома углерода (т.е. ω -углерода) к карбонильному углероду.

Под "физиологически переносимым" подразумевают любой компонент, подходящий для введения в организм человека или нечеловекоподобного животного, в частности, подходящий для перорального введения.

Под "фармацевтическим" подразумевают любой продукт, предназначенный
10 для медицинских целей, например, для лечения или предупреждения любого заболевания, состояния или расстройства организма человека или нечеловекоподобного животного, или для предотвращения его рецидива, или для уменьшения или устранения симптомов любого такого заболевания, состояния или расстройства. Применение и получение продукта в качестве "фармацевтического"
15 будет строго регулироваться государственным органом. Фармацевтический продукт может, но не обязательно должен, быть предписан врачом. Например, он может быть доступен "без рецепта", т.е. быть безрецептурным.

"Лечение" или "проведение лечения" включает любое терапевтическое применение, которое может принести пользу человеку или нечеловекоподобному
20 животному (например, нечеловекоподобному млекопитающему). В объем настоящего изобретения входит лечение людей и животных, хотя в первую очередь изобретение направлено на лечение людей. Ветеринарное лечение включает лечение домашнего скота и домашних животных (например, домашних питомцев, таких как кошки, собаки, кролики и т.д.). Лечение может проводиться в отношении
25 уже существующего расстройства либо быть профилактическим.

В отличие от фармацевтического препарата, "нутрицевтическое средство" не обязательно должно иметь разрешение регуляторного органа. Термин "нутрицевтическое средство" в контексте настоящего изобретения используют для обозначения продукта, обычно считающегося полезным для поддержания или
30 улучшения здоровья и/или общего самочувствия человека или нечеловекоподобного животного. Такие вещества включают, в частности, биологически активные пищевые добавки, такие как витамины и минералы, которые предназначены для улучшения здоровья субъекта (например, человека).

Понятно, что некоторые вещества могут считаться как “фармацевтическим препаратом”, так и “нутрицевтическим средством”. Отнесение какого-либо вещества к той или иной категории или к обеим категориям может варьироваться в разных странах в зависимости от национальной нормативно-правовой базы в отношении лекарственных средств. Оно может зависеть от рекомендуемой суточной дозы того или иного вещества. Более высокие суточные дозы некоторых витаминов, например, таких как витамин D, могут регламентироваться как фармацевтические препараты, тогда как более низкие суточные дозы могут считаться нутрицевтическим средством.

10 Под “фармацевтической композицией” подразумевают композицию в любой форме, подходящей для использования в фармацевтических целях.

Под “нутрицевтической композицией” подразумевают композицию в любой форме, подходящей для использования в нутрицевтических целях.

“Фармацевтически эффективное количество” относится к количеству, приводящему к требуемому фармакологическому и/или терапевтическому эффекту, т.е. представляет собой количество агента, эффективное для достижения его предполагаемой фармацевтической цели. Хотя индивидуальные потребности пациента могут отличаться, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств любого активного агента входит в компетенцию специалистов в данной области техники.

“Нутрицевтически эффективное количество” относится к количеству, приводящему к требуемому нутрицевтическому эффекту, т.е. представляет собой количество агента, эффективное для достижения его предполагаемой нутрицевтической цели. Хотя индивидуальные потребности субъекта могут отличаться, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств любого активного агента входит в компетенцию специалистов в данной области техники.

Термин “капсула” в контексте настоящего документа используют для обозначения дозированной формы на один прием, имеющей оболочку или покрытие (в контексте настоящего изобретения называемое “оболочкой капсулы”), содержащей внутри себя гелеобразную эмульсию типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

При использовании в контексте настоящего документа “активность воды” представляет собой парциальное давление паров воды в композиции при определенной температуре, поделенное на парциальное давление паров воды в

стандартном состоянии при той же температуре. Таким образом, активность воды выступает в качестве меры количества свободной (т.е. несвязанной) воды в композиции. Активность воды может быть измерена способами, известными специалистам в данной области техники, например, с помощью прибора Rotronic HygroLab.

При использовании в контексте настоящего документа термин “побочный продукт животного происхождения” предназначен для обозначения любого продукта, полученного, выделенного или очищенного из одной или более частей тела животного (например, костей, кожи, тканей, мяса, хрящей, копыт, рогов и т.д.). Также подразумевается, что этот термин относится к любой композиции, полученной путем переработки побочных продуктов животного происхождения, например, дериватизированных, функционализированных или иным образом химически или физически модифицированных побочных продуктов животного происхождения. При использовании в контексте настоящего документа термин “побочный продукт животного происхождения” не предназначен для включения молока, яиц или любого соединения или композиции, полученных, выделенных или очищенных из молока животного происхождения или яиц животного происхождения. Термин “побочный продукт животного происхождения” не включает какой-либо синтетический материал или материал, полученный из какого-либо растительного источника, грибов, бактериального или водорослевого источника.

При использовании в контексте настоящего документа, термин “вегетарианская диета” обычно относится к рациону питания, в которой отсутствуют любое мясо и любые побочные продукты животного происхождения, как определены в настоящем документе. “Вегетарианская диета” может включать молоко животного происхождения и яйца животного происхождения и любые продукты, полученные, выделенные или очищенные из них. Такая диета также может быть широко известна как “оволактовегетарианская” диета или “лактоовоовегетарианская” диета, и помимо растительной пищи включает молоко, сыр, другие молочные продукты и яйца. “Пескетарианская диета” относится к рациону питания, при котором единственным источником мяса являются рыба и морепродукты. “Строгая вегетарианская диета” относится к рациону питания, который является полностью вегетарианским и включает только растительную пищу (например, фрукты, овощи, злаки, бобовые, семена и орехи). В контексте настоящего документа любая ссылка на продукт, вещество, композицию или состав, который “подходит для” данного рациона питания, означает, что он будет приемлем

для тех, кто придерживается данного конкретного рациона питания. Термины “вегетарианец”, “пескетарианец” и “строгий вегетарианец” предназначены для обозначения лиц, придерживающихся вегетарианской, пескетарианской или строгой вегетарианской диеты, соответственно.

5 Согласно первому аспекту, в изобретении предложена перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, представляющая собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу, содержащую гелеобразующий агент, представляющий собой агар, где
10 указанная эмульсия стабилизирована поверхностно-активным веществом, представляющим собой белок растительного происхождения, полисахарид растительного происхождения или их производное.

Водная фаза эмульсии по изобретению содержит воду и превращена в гель с использованием агара в качестве гелеобразующего агента. В контексте настоящего документа водную фазу также называют “непрерывной фазой” эмульсии.
15 Гелеобразующий агент может быть гелеобразующим агентом одного типа или может представлять собой смесь гелеобразующих агентов разных типов. При использовании более одного гелеобразующего агента по меньшей мере один из них будет агаром.

Агар хорошо известен и используется в данной области техники, например, в
20 пищевых и других непищевых целях. Предполагается, что в изобретении может быть использован агар любого известного типа. При использовании в контексте настоящего документа термин “агар” предназначен для широкого определения любого продукта, содержащего гидроколлоидный полисахарид, выделенный из красных морских водорослей, т.е. водорослей семейства *Rhodophyceae*.
25 Гидроколлоидный полисахарид, присутствующий в агаре, содержит один или более полимеров, состоящих из субъединиц галактозы. Источники агара включают морские водоросли, принадлежащие к следующим родам: *Gelidium*, *Gracilaria*, *Pterocladia* и *Gelidiella*. Основным источником агара во всем мире является род *Gracilaria*.

30 Природа агара и его свойства (например, его гелеобразующая способность) будут варьироваться в зависимости от вида, из которого он выделен, и способа выделения, используемого при его получении, но предполагается, что любой известный агар может применяться в настоящем изобретении. Агары, получаемые из *Gracilaria*, обычно более сульфатированы и, следовательно, обладают меньшей
35 гелеобразующей способностью. Однако их гелеобразующие свойства могут быть

улучшены с помощью щелочного гидролиза материала морских водорослей перед экстракцией. В ходе этого процесса звенья L-галактозы-6-сульфата превращаются в остатки 3,6-ангидро-L-галактозы, которые считаются ответственными за гелеобразующие свойства полимера. В качестве альтернативы, до и/или после 5 экстракции агары могут быть подвергнуты ферментативной обработке для удаления сульфатных групп.

Агары представляют собой линейные полисахариды, состоящие из чередующихся β (1,3)- и α (1,4)-связанных остатков галактопиранозы. Значительная часть остатков α -галактозы может существовать в виде 3,6-ангидридного 10 производного. (1,3)-связанный остаток представляет собой D-энантиомер, тогда как (1,4)-связанный остаток является L-энантиомером. Были идентифицированы природные химические модификации этих структур кислотными группами (а именно, сульфатными, уронатными и пируватными), а также неионными метоксильными группами. Ранние исследования показали, что агар состоит из двух основных 15 фракций: нейтральной фракции, называемой “агарозой”, обладающей высокой гелеобразующей способностью, и заряженной фракции, называемой “агаропектином”, обладающей меньшей гелеобразующей способностью. Более поздние исследования показали, что агар представляет собой сложную смесь полисахаридов от по существу нейтральных до заряженных молекул галактана. 20 Термин “агароза” относится к нейтральному полисахариду с высокой гелеобразующей способностью, состоящему из повторяющихся дисахаридных звеньев агаробиозы, т.е. 4-O-(β -D-галактопиранозил)-3,6-ангидро- α -L-галактопиранозы. Полисахарид с повторяющимися дисахаридными звеньями 4-O-(β -D-галактопиранозил)- α -L-галактопиранозы, в которых отсутствует ангидридный 25 мостик, называют “агараном”. Щелочная обработка агара приводит к удалению сульфатного эфира при атоме C6 4—связанных галактозных звеньев с образованием соответствующей 3,6-ангидридной формы. Такую обработку широко применяют при промышленной экстракции агара из *Gracilaria* sp. для улучшения его гелеобразующих свойств. Более подробный обзор агара можно найти, например, в 30 главе 24 “Справочника по гидроколлоидам” (Sousa et al., 2021), полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Агар разрешен к использованию в пищевых продуктах во всем мире органами по контролю безопасности продуктов питания, в том числе Европейским ведомством по безопасности продуктов питания (англ. EFSA) – в качестве добавки к 35 пищевым продуктам (E-406) и Управлением по контролю за качеством продуктов

питания и лекарственных средств (англ. FDA). Агар поставляется в виде порошка, обладающего высокой растворимостью в воде, например, по меньшей мере 85% (при температуре 80°C). Прочность агарового геля может варьироваться, но обычно находится в диапазоне примерно от 700 до 1100 г/см² (при измерении при концентрации 1,5 мас.% в воде при температуре 20°C). Температура гелеобразования агара обычно находится в диапазоне от 30 до 45°C (при измерении при концентрации 1,5 мас.% в воде при температуре 20°C). Температура плавления агара может, например, находиться в диапазоне от 80 до 95°C (при измерении при концентрации 1,5 мас.% в воде при температуре 20°C). Агар, имеющий температуру гелеобразования в диапазоне примерно от 35 до 45°C (при измерении при концентрации 1,5 мас.% в воде при температуре 20°C) и/или температуру плавления примерно от 80 до 95°C, например, примерно от 85 до 92°C (при измерении при концентрации 1,5 мас.% в воде при температуре 20°C), является особенно предпочтительным для применения по изобретению.

Агар для применения по изобретению может быть получен из различных коммерческих источников. Неограничивающие примеры агаров, которые могут быть использованы, включают Gelagar HDR 800 (от компании B. & V. srl, Италия) и агар высокой растворимости QsolTM и Qsol Agar (от компании Hispanagar, Испания).

Водная фаза гелеобразных эмульсий типа "масло в воде" в соответствии с изобретением может содержать агар в качестве единственного гелеобразующего агента или может содержать дополнительные неагаровые гелеобразующие агенты. В случае, если присутствуют другие гелеобразующие агенты, они могут быть выбраны из других гелеобразующих агентов, известных в данной области техники. С учетом предполагаемой "вегетарианской" или "строгой вегетарианской" природы любого из продуктов, определенных в контексте настоящего документа, любой дополнительный гелеобразующий агент не должен быть побочным продуктом животного происхождения. Например, не будет присутствовать желатин млекопитающих. Предпочтительно, не будет присутствовать желатин из любого источника (включая рыбий желатин).

Гелеобразующий агент или комбинация гелеобразующих агентов будет присутствовать в водной фазе в количестве, подходящем для обеспечения требуемой степени гелеобразования, как описано в контексте настоящего документа. Количество будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от точной природы гелеобразующего агента (гелеобразующих агентов) (например, от типа используемого агара) и/или других компонентов водной фазы, но требуемое

количество может быть легко определено специалистом в данной области техники. В случае, если также используется гелеобразующий агент, отличный от агара, подходящее его количество может быть легко определено специалистами в данной области. Количество агара при этом может быть скорректировано соответствующим образом.

Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, агар может присутствовать в водной фазе в концентрации примерно от 0,1 до 7,5 мас.%, предпочтительно, примерно от 0,25 до 5 мас.%, в частности, примерно от 0,3 до 3,5 мас.%, например, примерно от 0,5 до 3 мас.% (т.е. в расчете на массу водной фазы). Например, агар может присутствовать в концентрации 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 или 3,0 мас.% (в расчете на массу водной фазы). Концентрация агара в расчете на общую массу композиции может варьироваться примерно от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно, примерно от 0,15 до 4,5 мас.%, более предпочтительно, примерно от 0,2 до 4 мас.%, например, примерно от 0,25 до 3,5 мас.% или примерно от 0,25 до 3 мас.%. Например, агар может присутствовать в концентрации 0,25, 0,50, 0,75, 1,0, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 2,25, 2,5, 2,75 или 3,0 мас.% (в расчете на общую массу композиции).

Гелеобразные эмульсии, описанные в контексте настоящего документа, стабилизируют с помощью поверхностно-активного вещества, представляющего собой белок растительного происхождения или полисахарид. При использовании в контексте настоящего документа термин “растительного происхождения” предназначен для обозначения материала, полученного (например, экстрагированного) из растения или любой части растения, такой как плоды или семена растения. Такие материалы включают производные любого природного компонента растения или части растения, например, производные, полученные химической модификацией. Таким образом, поверхностно-активное вещество растительного происхождения для применения по изобретению может представлять собой продукт природного происхождения или может быть полусинтетическим продуктом.

Поверхностно-активное вещество для применения по изобретению может стабилизировать гелеобразную эмульсию типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа. Следует понимать, что для выполнения этой функции поверхностно-активное вещество должно быть достаточно растворимым в водной фазе эмульсии в условиях, используемых для получения эмульсии. С учетом природы некоторых поверхностно-активных веществ, предлагаемых для

применения по изобретению, в особенности поверхностно-активных веществ, содержащих растительные белки, растворимость должна зависеть от величины pH водной фазы. Согласно одному из вариантов осуществления, поверхностно-активное вещество будет иметь растворимость, соответствующую по меньшей мере
5 примерно 5 мг/мл в водном растворе с pH 4,5 при измерении при температуре примерно 50°C и давлении примерно 1 атм.

Поверхностно-активное вещество для применения по изобретению будет поверхностно-активным веществом, пригодным для использования в фармацевтическом средстве для перорального применения или в пищевом
10 продукте. Это может быть, например, любое поверхностно-активное вещество, приемлемое для использования в пищевом продукте, т.е. пищевые белок, полисахарид или любое их производное, пригодное для потребления человеком. Как правило, поверхностно-активное вещество будет представлять собой
15 поверхностно-активное вещество, одобренное для использования в качестве добавки к пищевым продуктам организацией, связанной с пищевыми продуктами (например, Европейским ведомством по безопасности продуктов питания или Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США). В частности, для применения по изобретению подходят
20 поверхностно-активные вещества, имеющие E-код и, следовательно, разрешенные к использованию в качестве добавок к пищевым продуктам на территории Европейского союза.

Поверхностно-активное вещество растительного происхождения для применения по изобретению содержит растительный белок, растительный полисахарид или любое их производное либо комбинацию. Производные включают
25 продукты, полученные при помощи химической и/или физической модификации растительных белков, растительных полисахаридов и их смесей. Химическая модификация может включать, например, функционализацию с введением одной или более функциональных групп или гидролиз для снижения молекулярной массы материала. Функционализация является особенно подходящей, поскольку ее можно
30 использовать для корректирования гидрофобных/гидрофильных характеристик продукта. Подходящие функциональные группы и способы их введения хорошо известны в данной области техники. Неограничивающие примеры функциональных групп включают, например, алифатические группы, карбоксильные группы, amino- и амидогруппы. Функционализация может также включать реакцию с другим
35 соединением с образованием сопряженного соединения, например, реакцию с

гликолем, таким как пропиленгликоль (“PG”). Физические методы могут включать, не ограничиваясь перечнем, сверхглубокую очистку, например, для регулирования молекулярно-массового распределения материала.

5 Производные растительного белка, подходящие для применения по изобретению, включают, например, гидролизованные белки. Производные растительных полисахаридов для применения по изобретению включают, например, полисахариды, которые гидрофобно модифицированы для придания требуемых поверхностно-активных свойств и/или растворимости в воде.

10 Растительные белковые и растительные полисахаридные поверхностно-активные вещества для применения по изобретению имеют большую молекулярную массу и, как правило, считаются “макромолекулярными”. Согласно одному из вариантов осуществления, поверхностно-активное вещество растительного происхождения будет иметь средне-весовую молекулярную массу, Mw, большую или равную примерно 10 кДа, например, большую или равную примерно 15 кДа, 20 кДа или 25 кДа. Как правило, поверхностно-активные вещества растительного происхождения для применения по изобретению будут иметь средне-весовую молекулярную массу в диапазоне примерно от 10 до 500 кДа, например, примерно от 20 до 450 кДа или примерно от 25 до 450 кДа или примерно от 30 до 450 кДа, примерно от 40 до 450 кДа, примерно от 50 до 450 кДа, примерно от 60 до 450 кДа или от 70 до примерно 450 кДа или от 80 до примерно 450 кДа. Согласно другой совокупности вариантов осуществления, поверхностно-активное вещество для применения по изобретению может иметь средне-весовую молекулярную массу, составляющую примерно от 10 до 80 кДа, предпочтительно, примерно от 20 до 70 кДа, например, примерно от 30 до 70 кДа. Способы измерения молекулярной массы хорошо известны в данной области техники. Как правило, для измерения молекулярной массы любого белка используют, например, SEC-MALLS (англ. Size Exclusion Chromatography – Multiple Angle Laser Light Scattering – эксклюзионная хроматография с детектированием рассеивания лазерного излучения с кратными углами).

30 Растительные белки и их производные, обладающие поверхностно-активными свойствами и подходящие для применения по изобретению, хорошо известны в данной области техники. Растительные белки, как правило, поставляются в двух основных формах: в формах изолята и концентрата. Если не указано иное, любая ссылка в контексте настоящего документа на “белок” включает белок в форме изолята и концентрата. Концентраты могут включать, например,

35

жиры, углеводы и биологически активные соединения. Изоляты обрабатывают для удаления жиров и углеводов и, в некоторых случаях, в них может быть снижено содержание каких-либо биологически активных соединений.

5 Растения семейства бобовых (*Fabaceae* или *Leguminosae*) являются важным источником белков, известных тем, что их можно применять в пищевых продуктах, и могут быть использованы в изобретении. Как правило, такие белки получают из плодов или семян растения. Семейство *Fabaceae* включает, например, *Glycine max* (соевые бобы), *Phaseolus sp.* (род фасоли), *Pisum sativum* (горох), *Cicer arietinum* (нут) и *Arachis hypogaea* (арахис). Примеры бобовых, из которых могут быть
10 получены белковые материалы для применения по изобретению, включают, не ограничиваясь перечнем, горох, бобы, нут, чечевицу, соевые бобы (также известные как соя) и арахис. Другие белки растительного происхождения, которые могут быть использованы в изобретении, включают белки, полученные, например, из риса, подсолнечника, картофеля и чиа.

15 Белки, содержащиеся в бобовых, включают растворимые в воде альбумины и растворимые в солях глобулиновые запасные белки (фракции 7S вицилинов и/или 11S легуминов) (см., например, работу Boye et al., "Pulse proteins: Processing, characterization, functional properties and applications in food and feed (Белки бобовых растений: обработка, характеристика, функциональные свойства и применение в
20 пищевых продуктах и кормах)" – Food Research International 43(2): 414-431, 2010, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки). Такие глобулярные белки состоят из полиморфных субъединиц, связанных друг с другом преимущественно неспецифическими гидрофобными взаимодействиями; вицилин представляет собой тример, а легумин – гексамер (см., например, работу
25 Schwenke "Reflections about the functional potential of legume proteins A Review (Размышления о функциональном потенциале белков бобовых растений: обзор)" – Food / Nahrung 45(6): 377-381, 2001, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки). Белки растений семейства бобовых имеют относительно высокое содержание бета-складчатых структур по сравнению с
30 белками злаков или животными белками, что наделяет их высокой структурной гибкостью. Это способствует стабилизации эмульсии, поскольку белки претерпевают значительные конформационные изменения при адсорбции каплями эмульсии, подвергая гидрофобные остатки воздействию масляной фазы и формируя высокостабильный межфазный слой (см., например, работы Tang et al.,
35 "A comparative study of physicochemical and conformational properties in three vicilins

from Phaseolus legumes: Implications for the structure–function relationship (Сравнительное исследование физико-химических и конформационных свойств трех вицилинов из бобовых *Phaseolus*: последствия для взаимосвязи структура–функция)" – Food Hydrocolloids 25(3): 315-324, 2011; и Sharif et al., "Current progress in the utilization of native and modified legume proteins as emulsifiers and encapsulants – A review (Современный прогресс в использовании нативных и модифицированных белков растений семейства бобовых в качестве эмульгаторов и капсулирующего материала)" – Food Hydrocolloids 76: 2-16, 2018, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки).

10 Особенно подходящими для применения по изобретению являются белки, полученные из гороха или бобов, включая изоляты и концентраты таких белков. Особенно подходят белки из соевых бобов и конских бобов.

Белковые изоляты гороха и бобов представляют собой высокорафинированные или высокоочищенные формы белков гороха или бобов. Минимальное содержание белка в белковом изоляте гороха, как правило, составляет примерно 80% (в пересчете на сухое вещество), а минимальное содержание белка в белковом изоляте фасоли составляет примерно 65%, иногда до 90% (в пересчете на сухое вещество). Белок гороха может быть получен из различных видов гороха. Белок бобов может быть получен из различных видов бобов, включая, но не ограничиваясь перечнем, конские бобы и соевые бобы. Изоляты соевого белка представляют собой высокорафинированную или высокоочищенную форму соевого белка с минимальным содержанием белка примерно 90% (в пересчете на сухое вещество). Изоляты соевого белка получают из обезжиренной соевой муки, из которой удалена большая часть небелковых компонентов, таких как жиры и углеводы. Белки гороха и бобов, включая изоляты и концентраты, подходят для вегетарианской и строгой вегетарианской диет. Коммерческие источники горохового белка включают Nutralys и Hill Pharma. Коммерческие источники бобового белка, например, белка конских бобов, включают Vestkorn и Hill Pharma. Коммерческие источники соевого белка включают PNH (Supro 30 590).

35 Растительный полисахариды и их производные, обладающие поверхностно-активными свойствами и пригодные для использования в качестве поверхностно-активных веществ в изобретении, хорошо известны в данной области техники. К ним относятся, например, целлюлозы, крахмалы, альгинаты и их производные. Во многих случаях такие материалы будут химически модифицированы для придания

требуемых поверхностно-активных свойств и/или для обеспечения желаемой растворимости в воде.

Согласно одному из вариантов осуществления, полисахарид для применения по изобретению будет представлять собой гидрофобно модифицированный полисахарид. “Гидрофобно модифицированный полисахарид” означает полисахарид, содержащий одну или более гидрофобных групп. Как правило, такой материал получают реакцией части боковых цепей, расположенных вдоль основной цепи полимера, с по меньшей мере одной гидрофобной группой. Такие гидрофобные группы включают, например, алкильные, алкенильные, циклоалкильные, арильные и арилалкильные группы. Алкильные и алкенильные группы могут быть линейными или разветвленными. Гидрофобные группы могут содержать примерно до 22 атомов углерода. В некоторых случаях такие группы могут представлять собой короткоцепочечные алкильные группы, например, C₁₋₆ или C₁₋₃ алкильные группы. Особенно хорошо подходят метильные, этильные и пропильные группы.

Природные целлюлозные материалы, как правило, не растворяются в воде. Несмотря на содержание в них большого количества гидроксильных групп, природные целлюлозные материалы образуют прочные межмолекулярные водородные связи, препятствующие доступу молекул воды. Химическая модификация целлюлозы с заменой некоторых атомов водорода гидроксильных групп заместителями, такими как метильные группы (-CH₃), гидроксипропильные группы (-CH₂CH(OH)CH₃) или гидроксиэтильные группы (-CH₂CH₂OH), разрывает межмолекулярные водородные связи и делает целлюлозу растворимой в воде. Примеры модифицированных целлюлозных материалов, подходящих для применения по изобретению, включают метилцеллюлозу (MC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и карбоксиметилцеллюлозу (CMC).

Модифицированные крахмалы, которые могут быть использованы в качестве поверхностно-активных веществ в изобретении, включают ацетилованный крахмал, гидроксипропилкрахмал, фосфат гидроксипропилдикрахмала, крахмал октенилсукцинат натрия и ацетилованный окисленный крахмал. Конкретные примеры подходящих крахмалов включают следующие пищевые крахмалы: модифицированный крахмал E1401; крахмал, модифицированный щелочью, E1402; крахмал отбеленный E1403; окисленный крахмал E1404; монокрахмалфосфат E1410; дикрахмалфосфат E1412; фосфатированный дикрахмалфосфат E1413; ацетилованный дикрахмалфосфат E1414; ацетилованный крахмал, ацетат

крахмала E1420; ацетилованный дикрахмаладипат E1422; дикрахмалглицерин E1430; гидроксипропилкрахмал E1440; гидроксипропилкрахмал {гидроксипропил крахмала глицерин} E1441; гидроксипропилдикрахмалфосфат E1442; эфир крахмала и октенилсукцината натрия E1450; и ацетилованный окисленный крахмал E1451. Предпочтительными для применения по изобретению являются крахмалы, имеющие следующие E-коды: E1414, E1420, E1422, E1440, E1441, E1442, E1450 и E1451.

Альгинаты, подходящие для использования в качестве поверхностно-активных веществ в изобретении, представляют собой гидрофобно модифицированные альгинаты. Химически модифицированный альгинат, которые может быть использован в изобретении, представляет собой альгинат пропиленгликоля (англ. PGA). PGA представляет собой сложный эфир альгиновой кислоты, в которой часть карбоксильных групп этерифицирована пропиленгликолем, часть нейтрализована соответствующей щелочью, а часть остается свободной. PGA доступен под E-кодом E405.

Согласно некоторым вариантам осуществления, поверхностно-активное вещество растительного происхождения для применения по изобретению может содержать комбинацию белка и полисахарида. Например, поверхностно-активное вещество растительного происхождения может представлять собой комплекс или конъюгат полисахарид–белок. В качестве альтернативы, поверхностно-активное вещество растительного происхождения может содержать смесь белка и полисахарида.

Для использования в качестве поверхностно-активных веществ в изобретении также пригодны эксудаты растительной камеди, включая, например, аравийскую камедь и камедь гхатти. Аравийская камедь представляет собой вещество, получаемое из двух видов акации, произрастающих к югу от Сахары – акации сенегальской и акации сейяльской. Аравийскую камедь широко применяют в пищевой промышленности под кодом E-414. Она представляет собой сложную смесь гликопротеинов и полисахаридов, преимущественно состоящую из арабинозы и галактозы. Камедь гхатти представляет собой высушенный эксудат дерева *Anogeissus latifolia* и является сложным, растворимым в воде полисахаридом.

Любые поверхностно-активные вещества растительного происхождения, описанные в контексте настоящего документа, могут быть использованы в виде комбинации. Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, например, белок растительного происхождения или его производное, как описаны в контексте

настоящего документа, могут быть использованы в комбинации с аравийской камедью. Предпочтительной комбинацией является комбинация белка, белкового изолята или белкового концентрата гороха или бобов и эксудата растительной камеди (например, аравийской камеди), например, комбинация белка конских бобов и аравийской камеди.

Поверхностно-активное вещество (или комбинация поверхностно-активных веществ) присутствует в количестве, эффективном для обеспечения требуемой стабильности эмульсии. Количество будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как точная природа поверхностно-активного вещества (поверхностно-активных веществ), относительные доли масляной и водной фаз, а также присутствие (и количество) любых других компонентов эмульсии, которые могут действовать в качестве эмульгирующего агента. С учетом этих факторов специалисты в данной области техники легко смогут определить необходимое количество поверхностно-активного вещества (поверхностно-активных веществ) растительного происхождения. Подходящее количество может, например, находиться в диапазоне от 0,1 до 5,0 мас.%, предпочтительно, от 0,25 до 4,0 мас.%, в частности, от 0,5 до 3,0 мас.%, например, от 1,0 до 2,5 мас.% (в расчете на общую массу всей композиции). Например, количество поверхностно-активного вещества (поверхностно-активных веществ) может составлять 1,0, 1,25, 1,5, 1,75, 2,0, 2,25 или 2,5 мас.%, в расчете на общую массу композиции. При использовании комбинации поверхностно-активных веществ их относительные количество могут быть легко определены специалистом в данной области.

При использовании поверхностно-активного вещества, содержащего комбинацию белка растительного происхождения или его производного, такого как белок, белковый изолят или белковый концентрат гороха или бобов (например, белок конских бобов), и эксудата растительной камеди (например, аравийской камеди), каждый компонент может присутствовать в количестве от 0,5 до 2,0 мас.%, предпочтительно, от 1,0 до 1,5 мас.% (в расчете на общую массу композиции). Например, особенно подходящим может быть поверхностно-активное вещество, содержащее от 1,0 до 2,0 мас.% белка конских бобов и от 0,5 до 1,5 мас.% аравийской камеди.

Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, в водной фазе эмульсии может присутствовать глицерин. Предпочтительно, глицерин может присутствовать в количестве, эффективном для снижения водной активности композиции и, следовательно, для уменьшения роста микроорганизмов. Активность

воды может быть снижена, например, примерно до 0,8, например, до значения в диапазоне от 0,5 до 0,8 или от 0,6 до 0,75 или от 0,65 до 0,75. Например, часть воды в водной фазе эмульсии может быть заменена глицерином. Например, до 90 мас.% воды может быть заменено глицерином. Согласно другим вариантам осуществления, от 10 до 90 мас.%, предпочтительно, от 50 до 85 мас.%, например, от 55 до 75 мас.% воды может быть заменено глицерином. Присутствие глицерина может уменьшить количество любого консерванта, необходимое для получения продукта, имеющего достаточный срок хранения. В некоторых случаях это может позволить избежать необходимости в присутствии любого консерванта. Как описано в контексте настоящего документа, присутствие сахарных спиртов в водной фазе также способствует снижению водной активности. Количество глицерина может быть скорректировано с учетом количества любых сахарных спиртов, которые могут присутствовать. Согласно некоторым вариантам осуществления, глицерин может заменять сахарные спирты или присутствие глицерина может уменьшить количество сахарных спиртов.

Глицерин, в случае его присутствия, может быть использован в количестве до 60 мас.%, предпочтительно, от 20 до 60 мас.%, например, от 30 до 60 мас.%, в расчете на общую массу композиции.

Масляная фаза эмульсии будет содержать физиологически переносимый липид или смесь различных физиологически переносимых липидов. В зависимости от природы липида (или липидов) масляная фаза сама по себе может обладать нутрицевтическими и/или фармацевтическими свойствами. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления, липиды, составляющие масляную фазу эмульсии, могут быть нутрицевтическим или фармацевтическим агентом. Примеры таких липидов включают, например, незаменимые жирные кислоты, такие как незаменимые жирные кислоты, описанные в контексте настоящего документа. В качестве альтернативы, масляная фаза может действовать в качестве носителя для липофильного фармацевтического или нутрицевтического агента. В этом случае активный агент может быть растворен или диспергирован в масляной фазе.

Известны различные липиды для перорального применения в фармацевтических продуктах и/или нутрицевтических средствах, и любой из них может быть использован в масляной фазе эмульсий, описанных в контексте настоящего документа. Источники липидов включают растительные масла, такие как, не ограничиваясь перечнем, рапсовое масло, подсолнечное масло, кукурузное масло, оливковое масло, кунжутное масло, пальмоядровое масло, кокосовое масло,

ореховые масла (например, миндальное масло или арахисовое масло), водорослевое масло и конопляное масло. Рыбьи жиры и липиды, полученные из рыбьих жиров, также подходят для использования в некоторых композициях в соответствии с изобретением. Композиции, содержащие эти продукты, подходят, например, для пескетарианцев.

Липиды, полученные из продуктов природного происхождения, как правило, содержат смесь различных липидных компонентов. Согласно одному из вариантов осуществления, вследствие этого масляная фаза будет содержать смесь различных липидов. Например, она может содержать смесь липидов, имеющих разную длину цепи и/или разную насыщенность.

Липиды для применения по изобретению могут быть жидкими, твердыми или полутвердыми при температуре окружающей среды (т.е. при температурах примерно от 18°C до 25°C). Обычно предпочтительны липиды, являющиеся жидкими при таких температурах. Также может быть использована любая комбинация жидких, твердых и полутвердых липидов. В изобретении могут быть использованы твердые липиды, имеющие температуру плавления ниже примерно 100°C, предпочтительно, ниже примерно 70°C, например, ниже примерно 50°C. Твердые липиды, пригодные для использования, включают масло животных, твердую фракцию кокоса, какао-масло или какао-жир и т.д. При необходимости, общая температура плавления липидов, составляющих масляную фазу, может быть изменена путем смешивания различных липидов, например, путем смешивания твердого липида (например, животного масла) с жидким маслом. Может быть желательна общая температура плавления в диапазоне от 45 до 50°C.

Липиды для использования в изобретении включают, в частности, жирные кислоты и их производные. К ним относятся как встречающиеся в природе жирные кислоты и их производные, так и синтетические аналоги. Согласно одному из вариантов осуществления, масляная фаза может содержать смесь различных жирных кислот или производных жирных кислот.

Углеводородная цепь жирной кислоты или производного жирной кислоты может быть насыщенной или ненасыщенной, при этом она может быть неразветвленной или разветвленной. Предпочтительно, углеводородная цепь жирной кислоты или производного жирной кислоты может быть неразветвленной. Как правило, углеводородная цепь будет содержать от 4 до 28 атомов углерода, при этом она будет иметь четное число атомов углерода. Жирные кислоты различаются по длине цепи и могут быть классифицированы как "короткоцепочечные",

“среднецепочечные”, “длинноцепочечные” жирные кислоты или жирные кислоты с “очень длинной цепью”. Жирные кислоты, имеющие углеводородную цепь, состоящую из 5 или менее атомов углерода, называют “короткоцепочечными жирными кислотами”; жирные кислоты с углеводородной цепью, содержащей от 6 до 12 атомов углерода, называют “среднецепочечными жирными кислотами”; жирные кислоты с углеводородной цепью, содержащей от 13 до 21 атомов углерода, называют “длинноцепочечными жирными кислотами”; и жирные кислоты с углеводородной цепью, состоящей из 22 или более атомов углерода, называют “жирными кислотами с очень длинной цепью”. Любые из них могут быть использованы в изобретении.

Согласно одному из вариантов осуществления, масляная фаза будет содержать насыщенную жирную кислоту или производное насыщенной жирной кислоты, включая, но не ограничиваясь перечнем, любые производные, описанные в контексте настоящего документа. Среднецепочечные насыщенные жирные кислоты и их производные находят особое применение в изобретении. Особенно предпочтительными являются насыщенные жирные кислоты, содержащие от 8 до 12, например, 8, 10 или 12, атомов углерода в углеводородной цепи – т.е. каприловая кислота (C8), каприновая кислота (C10) или лауриновая кислота (C12), и любые их производные. Как правило, насыщенная жирная кислота или ее производное могут быть использованы в качестве носителя для одного или более активных компонентов в масляной фазе, например, в качестве носителя для фармацевтического илинутрицевтического агента.

Насыщенные жирные кислоты и их производные для использования в изобретении могут быть природного происхождения или могут быть получены синтетическим способом. Чаще всего, насыщенные жирные кислоты и их производные имеют природное происхождение и, вследствие этого, могут быть использованы в форме смесей различных жирных кислот и/или различных производных жирных кислот. Источники насыщенных жирных кислот и их производных включают, например, кокосовое масло и пальмоядровое масло.

Согласно другому варианту осуществления, масляная фаза может содержать ненасыщенную жирную кислоту или ее производное, где углеродная цепь содержит одну или более углерод-углеродных двойных связей. Двойные связи могут иметь цис- или транс-конфигурацию либо любую их комбинацию, если присутствует более одной двойной связи. Ненасыщенные жирные кислоты или их производные, в которых двойные связи находятся в транс-конфигурации, как правило, являются

менее предпочтительными из-за необходимости сокращения потребления так называемых “транс-жиров” как части здорового питания. Таким образом, предпочтительными являются жирные кислоты и их производные, имеющие цис-конфигурации двойных связей. Моно- и полиненасыщенные жирные кислоты и их производные хорошо известны в данной области техники. Такие жирные кислоты обычно будут содержать от 12 до 26 атомов углерода, более типично, от 16 до 22 атомов углерода, и будут иметь моно- или полиненасыщенную углеводородную цепь. Такие жирные кислоты включают, в частности, полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA), такие как незаменимые жирные кислоты.

10 Масла, содержащие длинноцепочечные ненасыщенные жирные кислоты и их производные, находят особое применение в изобретении, например, в любой композиции, предназначенной для использования в качестве нутрицевтического средства. Особенно важные незаменимые жирные кислоты, которые могут быть использованы, включают ω -3, ω -6 и ω -9 жирные кислоты. Примеры ω -3 жирных кислот включают альфа-линолевую кислоту (ALA), стеарионовую кислоту (SDA), эйкозатриеновую кислоту (ETE), эйкозатетраеновую кислоту (ETA), эйкозопентаеновую кислоту (EPA), докозопентаеновую кислоту (DPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), тетракозопентаеновую кислоту и тетракозагексаеновую кислоту. Примеры ω -6 жирных кислот включают линолевую кислоту, гамма-линоленовую кислоту, эйкозодиеновую кислоту, дигомо--гамма-линоленовую кислоту (DGLA), арахидоновую кислоту (AA), докозодиеновую кислоту, аденовую кислоту, докозопентаеновую кислоту и календовую кислоту. Примеры ω -9 жирных кислот включают олеиновую кислоту, эйкозеновую кислоту, мидовую кислоту, эруковую кислоту и нервоновую кислоту.

25 Источники ненасыщенных жирных кислот и их производных включают масла, получаемые из различных рыб, источников растительного происхождения, водорослей и микроорганизмов. Особенно подходящими источниками являются масла водорослей и растительные масла, однако рыбы жиры также могут быть пригодными для тех, кто придерживается пескетарианской диеты. Все эти масла богаты ω -3, ω -6 и ω -9 жирными кислотами. Рыбий жиры могут быть получены, например, из анчоусов, сардин и скумбрии.

35 В настоящем изобретении могут быть использованы любые известные производные жирных кислот. Такие производные включают, в частности, эфиры карбоновых кислот, ангидриды карбоновых кислот, глицериды (т.е. моно-, ди- или триглицериды) и фосфолипиды. При использовании в контексте настоящего

документа термин “производные” применительно к жирной кислоте также охватывает любую фармацевтически приемлемую соль жирной кислоты. Подходящие соли хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, не ограничиваясь перечнем, соли лития, натрия, калия, аммония, соли меглумина и соли диэтиламина.

Примеры сложных эфиров жирных кислот включают соединения, имеющие концевую группу $-CO_2R$, в которой R представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, как правило, алкильную группу с короткой цепью, предпочтительно, C_{1-6} алкильную группу, например, выбранную из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила и н-гексила.

Если производное жирной кислоты представляет собой ангидрид карбоновой кислоты, оно может содержать концевую группу $-CO_2COR$, в которой R представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, как правило, алкильную группу с короткой цепью, предпочтительно, C_{1-6} алкильную группу, например, выбранную из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила и н-гексила.

Глицериды представляют собой сложные эфиры, полученные из глицерина и до трех жирных кислот. Присутствующие жирные кислоты могут быть любыми из описанных в контексте настоящего документа и, соответственно, они могут быть, например, насыщенными или ненасыщенными. В случае ди- и триглицеридов компоненты жирных кислот могут быть одинаковыми или разными. Например, компоненты жирных кислот могут иметь одинаковую или разную длину цепи.

Согласно одному из вариантов осуществления, липидный носитель для использования в изобретении может содержать триглицерид со средней длиной цепи (англ. MCT, medium chain triglyceride). MCT представляют собой триглицериды с двумя или тремя среднецепочечными жирными кислотами, которые могут быть одинаковыми или разными. Источники MCT включают, например, кокосовое масло и пальмоядровое масло. Жирные кислоты, присутствующие в MCT, обычно являются насыщенными жирными кислотами со средней длиной цепи. MCT из кокосового масла, например, содержит C_{6-12} жирные кислоты, преимущественно C_8 и C_{10} жирные кислоты. Типичная композиция жирных кислот масла MCT, полученного из кокосового масла, может, например, содержать: 0,1 мас.% капроновой кислоты ($C_{6:0}$), 55 мас.% каприловой кислоты ($C_{8:0}$), 44,8 мас.% каприновой кислоты ($C_{10:0}$) и 0,1 мас.% лауриновой кислоты ($C_{12:0}$).

Фосфолипиды обычно состоят из молекулы глицерина, связанной с двумя жирными кислотами (“хвостовые” группы) и с гидрофильной “головной” группой, состоящей из фосфатной группы. Фосфатная группа может быть модифицирована посредством связывания с холином, этаноламином или серином. Согласно одному из вариантов осуществления, масляная фаза может полностью или частично состоять из фосфолипида, например, растительного лецитина.

Количество масла, присутствующего в композициях по изобретению, будет зависеть от таких факторов, как природа масла, природа и требуемый уровень нагрузки любого фармацевтического или нутрицевтического вещества, которое может присутствовать, и т.д., и может варьироваться в зависимости от потребности. Масляная фаза может составлять, например, от 5 до 50 мас.%, предпочтительно, от 10 до 45 мас.%, например, от 15 до 40 мас.%, от 15 до 30 мас.% или от 20 до 25 мас.%, гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” .

Следует понимать, что в композициях по изобретению масло обеспечивает дисперсную фазу внутри дисперсионной водной фазы, превращенной в гель. Таким образом, масло диспергировано внутри гелеобразной водной фазы в форме капель масла (в контексте настоящего документа также называемых “частицами” масла). Превращение водной фазы в гель обеспечивает стабильную эмульсию, которая препятствует коалесценции капель масла, например, за счет предотвращения физических столкновений между каплями. При получении гелеобразных эмульсий поверхностно-активное вещество растительного происхождения сначала растворяется в водной фазе, но перемещается к поверхности раздела масло–вода, где помогает стабилизации масляной фазы. Без ограничения какой-либо теорией можно предположить, что неравномерное распределение крупных молекул поверхностно-активного вещества вокруг капель масла способствует созданию пограничного слоя, обеспечивающего эффект “малоактивного наполнителя”.

Размер частиц масла в гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” не ограничен особым образом. Например, могут быть получены частицы масла, имеющие размер по объему в диапазоне примерно от 100 нм до 100 мкм, предпочтительно, примерно от 500 нм до 75 мкм, в частности, примерно от 750 нм до 50 мкм, например, примерно от 1000 нм до 40 мкм. Средние размеры частиц по объему могут варьироваться примерно от 5 до 50 мкм, предпочтительно, примерно от 5 до 30 мкм, например, примерно от 5 до 25 мкм. “Среднее значение по объему” при использовании в контексте настоящего документа относится к среднему значению момента объема или среднему диаметру Де Брукера (также известному

как значение “D[4;3]”). Он отражает размер частиц, составляющих основную часть объема образца, и наиболее чувствителен к присутствию крупных частиц в распределении по размерам.

5 Может быть желательным по существу однородное распределение частиц
масла по размерам. Значение D_{90} показывает значение размера, которому
соответствуют 90% частиц масла из общего числа всех капель масла. Значение D_{90}
может варьироваться от 15 до 80 мкм, предпочтительно, от 25 до 65 мкм, в
частности, от 30 до 50 мкм. Соответственно, значение D_{50} и D_{10} соответствующим
образом показывают значение размера, которому соответствуют 50% и 10% капель
10 масла из общего числа всех капель масла. Значения D_{50} могут варьироваться от 10
до 45 мкм, в частности, от 15 до 35 мкм, например, от 18 до 25 мкм. Значение D_{10}
могут варьироваться от 0,5 до 20 мкм, в частности, от 3 до 15 мкм, например, от 5 до
10 мкм.

15 Размер липидных капель и их гранулометрическое распределение могут
быть определены с использованием методов и устройств, общепринятых в данной
области техники, например, при помощи анализатора Malvern Mastersizer 3000
(Worcestershire, UK), соединенного с устройством для влажного диспергирования
Hydro MV (Malvern, Worcestershire, UK). Анализ данных может быть выполнен с
использованием программного обеспечения производителя (Mastersizer 3000,
20 v1.0.1). Испытание может быть проведено путем растворения и разбавления
гелеобразной эмульсии в подходящем растворителе (1:100) при температуре 50°C.
Подходящие растворители включают воду качества Milli-Q и 10% (об./об.) раствор
HCl (последний позволяет свести к минимуму флокуляцию во время испытания).
Показатели преломления воды и кукурузного масла устанавливают на уровне 1,33
25 (растворитель) и 1,47 (дисперсная фаза), соответственно, а коэффициент
поглощения диспергированных капель – на уровне 0,01. Во избежание
многократного рассеяния или низкой интенсивности рассеянного света
растворенную эмульсию добавляют в диспергатор (содержащий ~125 мл воды) до
получения затемнения примерно 10%.

30 Размер и гранулометрическое распределение частиц масла могут быть
различными. При необходимости, уменьшение размера частиц масла может быть
достигнуто различными способами, например, механическими или химическими
способами, включающими отбор более мелких липидных молекул, или комбинацией
таких подходов. Химические способы, подходящие для уменьшения размера частиц
35 масла, могут включать выбор определенного типа липида (или комбинации

липидов), способного образовывать более мелкие капли масла. Некоторые масла, например, такие как МСТ, имеют склонность к образованию более мелкой дисперсии капель масла. Механическое уменьшение включает использование сдвигающих сил для разрушения крупных капель масла до более мелких наноразмерных частиц. Таким образом, частицы меньшего размера могут быть получены с помощью соответствующего корректирования способа, используемого для получения эмульсии, например, за счет изменения силы сдвига и/или продолжительности смешивания масляной и водной фаз. Использование более высоких сил сдвига и/или более продолжительного смешивания позволит получить частицы масла меньшего размера. Подходящий сдвиг может быть получен, например, при использовании обычного гомогенизатора, такого как роторно-статорный смеситель, например, гомогенизатор Ultra-turrax®. Проблема, с которой часто сталкиваются при использовании механических способов получения эмульсий типа “масло в воде”, заключается в повторной агрегации (т.е. коалесценции) частиц, и эта проблема решена в настоящем изобретении путем использования гелеобразной водной фазы, служащей для стабилизации эмульсии, и путем использования поверхностно-активного вещества, снижающего энергию, необходимую для эмульгирования (за счет снижения межфазного натяжения), и защищающего капли от повторной агрегации.

Водная фаза (т.е. непрерывная фаза) гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” может составлять от 50 до 95 мас.%, предпочтительно, от 55 до 90 мас.%, например, от 60 до 85 мас.%, от 70 до 85 мас.% или от 75 до 80 мас.% композиции.

Помимо воды, гелеобразующего агента (гелеобразующих агентов) и поверхностно-активного вещества (поверхностно-активных веществ) в водной фазе также могут присутствовать другие физиологически переносимые материалы, например, модификаторы величины рН (например, буферные агенты), модификаторы вязкости (например, загустители, пластификаторы), подсластители, объемобразующие агенты (т.е. наполнители), антиокислители, ароматизаторы, вкусоароматические агенты и красители. Природа и концентрация любого из таких материалов могут быть легко определены специалистом в данной области.

Присутствие в водной фазе объемобразующих агентов (т.е. наполнителей) помогает снизить активность воды и, тем самым, уменьшить рост микроорганизмов. Активность воды может быть снижена, например, до уровня ниже примерно 0,8, например, до уровня в диапазоне от 0,5 до 0,8 или от 0,6 до 0,75 или от 0,65 до 0,75. Количество и тип объемобразующих агентов могут быть без труда определены

специалистом в данной области техники. Подходящие примеры включают, не ограничиваясь перечнем, сахарные спирты, сахара и их смеси. Подходящие сахарные спирты включают сорбит и ксилит и их смеси. Сахара, которые могут быть использованы, включают трегалозу, сахарозу, глицерин и их смеси. Содержание
5
объемообразующих агентов может составлять от 45 до 70 мас.%, предпочтительно, от 50 до 65 мас.%, например, от 55 до 60 мас.%, в расчете на водную фазу. В некоторых случаях, выбранный объемообразующий агент (объемообразующие агенты) в зависимости от концентрации может также действовать в качестве подсластителя. Например, композиции в соответствии с изобретением могут
10
содержать ксилит, например, в количестве от 0,5 до 50 мас.%, предпочтительно, от 1 до 40 мас.%, например, от 15 до 40 мас.%, для улучшения вкуса.

Если в водную фазу включен подсластитель, его обычно выбирают из природных подсластителей, таких как сахароза, фруктоза, глюкоза, восстановленная глюкоза, мальтоза, ксилит, мальтит, сорбит, маннит, лактит,
15
изомальт, эритрит, полиглицит, полиглюцит, глицерин и стевия, и искусственных подсластителей, таких как аспартам, ацесульфам К, неотам, сахарин и сукралоза. Предпочтительным является использование некариесогенных подсластителей.

Согласно одному из вариантов осуществления, в водной фазе могут также присутствовать модификаторы вязкости. Приемлемые модификаторы вязкости
20
включают другие гидроколлоиды, такие как крахмал, модифицированный крахмал (например, гидроксиэтилкрахмал, гидроксипропилкрахмал), ксантан, галактоманнаны (например, гуаровая камедь и камедь бобов рожкового дерева), камедь карайи, трагакантовая камедь и любая их комбинация. Следует понимать, что модификатор вязкости может проявлять некоторые поверхностно-активные
25
свойства и может дополнительно способствовать стабилизации эмульсии. Загущающее действие модификатора вязкости зависит от типа используемого материала (например, гидроколлоида) и его концентрации, других компонентов и величины рН композиции и т.д., при этом подходящие количества могут быть легко
30
определены специалистом в данной области. Обычно количество любого модификатора вязкости, который может присутствовать, может варьироваться от 0,1 до 5 мас.% от всей композиции, предпочтительно, от 0,2 до 2,5 мас.%, например, от 0,5 до 2,0 мас.%.

В композициях могут присутствовать вкусоароматические агенты, которые могут, например, способствовать маскировке вкуса некоторых липидов, таких как
35
липиды, содержащие омега-3 жирные кислоты. Подходящие вкусоароматические

агенты включают, не ограничиваясь перечнем, цитрусовые вкусоароматические агенты, например, масло апельсина, лимона или лайма.

Модификаторы величины рН могут быть без труда выбраны специалистом в данной области техники и включают пищевые кислоты, такие как лимонная кислота.

5 Для регулирования величины рН также могут быть использованы буферные агенты, включая буферизующие системы «органическая кислота / основание». Приемлемые буферные агенты хорошо известны в данной области техники и включают, например, цитрат натрия и яблочную кислоту и т.д. Величина рН водной фазы эмульсии может быть отрегулирована до диапазона от 2 до 8, в частности, от 3 до 7,
10 предпочтительно, от 3,5 до 6, например, от 4 до 5.

Если в водной фазе присутствуют антиокислители, они являются водорастворимыми и включают, например, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту и их соли, такие как аскорбат натрия. В зависимости от выбора масла, они могут поставляться в форме, уже содержащей антиокислитель, например, такой как
15 витамин Е. Количество любого антиокислителя (антиокислителей), если таковой присутствует, может составлять до 3 мас.% от всей композиции, например, до 1 мас.%.

Помимо липида (липидов) масляная фаза эмульсии при необходимости может дополнительно содержать физиологически переносимые растворимые в
20 липидах материалы, например, фармацевтически приемлемые агенты, антиокислители (например, витамин Е), вкусоароматические добавки и красители.

Согласно некоторым вариантам осуществления, в гелеобразных эмульсиях, описанных в контексте настоящего документа, могут также присутствовать дополнительные физиологически активные агенты. Они могут содержаться в водной
25 и/или масляной фазах и могут быть растворены и/или диспергированы в одной или обеих этих фазах. Другие активные вещества, которые могут присутствовать в масляной фазе, включают жирорастворимые активные агенты.

Согласно одному из вариантов осуществления, гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” в соответствии с изобретением могут содержать, по существу
30 состоять из или состоять из следующих компонентов:

- (a) воды;
- (b) по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества растительного происхождения;
- (c) одного или более физиологически переносимых липидов;

- (d) агара;
- (e) одного или более объемообразующих агентов;
- (f) необязательно одного или более модификаторов величины pH;
- (г) необязательно одного или более модификаторов вязкости (например, 5 загустителей или пластификаторов); и
- (h) необязательно одного или более дополнительных физиологически активных агентов.

Под “по существу состоящий из” подразумевают, что эмульсии по существу не будут содержать (например, не содержат) других компонентов, существенно 10 влияющих на их свойства. Под “состоит из” подразумевают, что эмульсии по существу не будут содержать (например, не содержат) других компонентов, кроме перечисленных.

Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, композиции по изобретению могут быть получены в форме единицы дозы. Под “единицей дозы” 15 подразумевают, что субъект будет принимать композицию перорально (например, ее будут вводить пациенту) “в состоянии поставки”, т.е. ее не будут разламывать или разрезать перед пероральным приемом. Следовательно, масса единицы дозы должна быть такой, чтобы композиция подходила для данного способа доставки. Например, единица дозы может иметь общую массу в диапазоне от 50 до 3000 мг, 20 например, от 250 до 3000 мг или от 500 до 2500 мг, в особенности, от 100 до 2000 мг, например, от 750 до 2000 мг, в частности, от 100 до 1500 мг, более конкретно, от 400 до 1500 мг, особенно от 400 до 1000 мг.

Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, единицы дозы будут, как правило, достаточно большими, например, будут иметь массу от 400 до 25 3000 мг, например, от 600 до 1500 мг. Общая масса единицы дозы может быть выбрана в зависимости от потребности. Например, масса может быть увеличена или уменьшена в зависимости от природы выбранных активных компонентов и их предполагаемой дозы.

Каждая единица дозы, как правило, состоит из самоподдерживающейся 30 гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа. Следует понимать, что в этом случае единица дозы будет содержать только определенные масляную и водную фазы, т.е. не будет содержать каких-либо других компонентов. Отдельные единицы дозы могут быть получены из куска

гелеобразной эмульсии большего размера, который разделяют на части, например, путем разрезания. Однако чаще каждую единицу дозы получают путем экструзии или формования из жидкой эмульсии или эмульсии с неполным гелеобразованием перед превращением ее в гель (т.е. при температуре выше температуры гелеобразования гелеобразующего агента).

В качестве альтернативы, ядро гелеобразной эмульсии типа "масло в воде" может иметь подходящее покрытие из физиологически переносимого материала покрытия. Такие покрытия могут относиться к покрытиям стандартного типа, принятым в фармацевтической и пищевой промышленности, и могут быть нанесены любыми обычными способами, например, погружением или распылением. Таким образом, согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, гелеобразные эмульсии типа "масло в воде", описанные в контексте настоящего документа, могут иметь покрытие. Например, они могут быть помещены в оболочку капсулы, которая растворяется в ротовой полости. Таким образом, согласно другому аспекту, в изобретении предложена перорально вводимая капсула, содержащая оболочку капсулы, заключающую в себе гелеобразную эмульсию типа "масло в воде", как описана в контексте настоящего документа.

В капсулах по изобретению оболочка может состоять из любого физиологически переносимого материала, но как правило, представляет собой сахар, биополимер либо синтетический или полусинтетический полимер, растворимый или распадающийся в слюне или жидкости внутри желудочно-кишечного тракта. Оболочка может быть мягкой, но предпочтительно является по существу жесткой. Особенно желательно, чтобы капсулы имели консистенцию "мармеладного драже". Предпочтительно, чтобы оболочка была выполнена из материала и имела толщину, которые предотвращают окисление содержимого. Оболочка может содержать сахар или целлюлозу, например, сорбит. Об использовании сахаров и целлюлозы в качестве материалов для оболочки капсул хорошо известно в области фармацевтики и пищевой промышленности.

Таким образом, материал оболочки капсулы в большинстве случаев может представлять собой сахар, например, сахарозу, фруктозу, мальтозу, ксилит, мальтит или сорбит, но при этом может дополнительно содержать гидроколлоидные материалы, такие как, например, каррагинан, альгинат, пектин, целлюлоза, модифицированная целлюлоза, крахмал, модифицированный крахмал, аравийская камедь и т.д. Оболочка капсулы может содержать другие ингредиенты, такие как,

например, искусственные подсластители, красители, наполнители, вкусоароматические добавки, антиокислители и т.д.

5 Оболочка капсулы может быть сформирована заранее, чтобы в нее можно было поместить эмульсию типа “масло в воде” в жидком виде или после затвердевания. В качестве альтернативы, предшественник оболочки (например, раствор) может быть нанесен на отвержденную эмульсию, например, с помощью стандартных способов нанесения покрытия. При необходимости на капсулу может быть нанесено дополнительное покрытие, например, с помощью воска.

10 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные в контексте настоящего документа, могут быть получены путем эмульгирования компонентов водной и масляной фаз. Следует понимать, что эмульгирование проводят в условиях, в которых водная фаза является жидкостью (например, вязкой жидкостью), т.е. до образования геля. Таким образом, эмульгирование следует проводить при температуре выше температуры золь–гель перехода агарового
15 гелеобразующего агента. Последующее охлаждение эмульсии ниже ее температуры золь–гель перехода приводит к требуемой гелеобразной эмульсии.

 Перед эмульгированием в масляную и/или водную фазу композиции может быть добавлен любой выбранный активный агент. Выбранные активные агенты могут быть добавлены, например, путем их растворения в выбранном масле или в
20 водной фазе до образования эмульсии. В качестве альтернативы, выбранный активный агент (активные агенты) может быть добавлен в смесь компонентов водной и масляной фаз перед эмульгированием. В процессе эмульгирования активные агенты будут, как правило, переходить в масляную или водную фазу в зависимости от их гидрофильных / липофильных характеристик.

25 Эмульсия может быть образована обычными способами и с использованием известного оборудования, например, гомогенизатора, работающего по принципу ротора–статора. Скорость и продолжительность перемешивания могут быть отрегулированы по мере необходимости, например, скорость и продолжительность перемешивания можно варьировать для достижения силы сдвига, необходимой для
30 получения требуемого размера капель.

 Во избежание окислительного разложения липидов и/или любых активных агентов эмульгирование обычно проводят в контролируемой атмосфере. Например, эмульгирование можно проводить в присутствии неокисляющего газа, такого как азот. Кроме того, во время процесса получения можно проводить дегазацию для

удаления пузырьков воздуха, например, перед смешиванием компонентов эмульсии, после образования жидкой эмульсии, перед упаковкой затвердевшей эмульсии и т.д. Дегазацию можно проводить с использованием любых обычных средств, таких как вакуумирование или продувка неокисляющим газом (например, азотом).

5

После эмульгирования и гелеобразования эмульсия может быть высушена для уменьшения содержания воды. Однако в случае сушки эмульсия будет по-прежнему сохранять непрерывную гелеобразную водную фазу, как описана в контексте настоящего документа, и содержание воды в пределах, определенных в контексте настоящего документа.

10

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, как правило, получают в форме единицы дозы, как описана в контексте настоящего документа. Отдельные единицы дозы могут быть получены с помощью таких способов, как формование, экструзия или резка. Однако обычно единицы дозы получают путем заполнения жидкой эмульсией форм, например, отдельных форм блистерной упаковки, которую затем герметизируют. Единицы дозы, как правило, имеют форму таблеток или пастилок.

15

Способы получения гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”, описанных в контексте настоящего документа, составляют еще один аспект настоящего изобретения. Таким образом, с точки зрения еще одного аспекта, в изобретении предложен способ получения перорально вводимой гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, при этом способ включает в себя стадии, на которых: формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически переносимых липидов; формируют водную фазу, содержащую гелеобразующий агент, представляющий собой агар; объединяют указанные масляную и водную фазы с образованием эмульсии типа “масло в воде” в присутствии поверхностно-активного вещества растительного происхождения, как описано в контексте настоящего документа; и обеспечивают возможность гелеобразования указанной эмульсии. Необязательно, до или после гелеобразования эмульсии она может быть разделена на отдельные единицы дозы.

20

25

Единицы дозы предпочтительно упаковывают по отдельности в герметичные контейнеры, например, герметичную обертку или, более предпочтительно, блистер блистерной упаковки. Таким образом, согласно другому аспекту, в изобретении предложена упаковка, включающая воздухонепроницаемое и светонепроницаемое отделение, в котором содержится одна единица дозы композиции в соответствии с изобретением. Удаление воздуха (т.е. кислорода) из упакованной единицы доза и

30

35

исключение к ней доступа света позволяет повысить долгосрочную стабильность активных компонентов.

Упаковки в соответствии с изобретением предпочтительно имеют форму блистерных упаковок, содержащих по меньшей мере две единицы дозы, например, от 2 до 100, предпочтительно, от 6 до 30 единиц дозы. Блистерная упаковка обычно содержит основу из металлического, слоистого металлопластикового или пластикового листа, имеющую формованные выемки, в которые помещают дозированную лекарственную форму. Упаковку обычно запечатывают фольгой, как правило, металлической фольгой или фольгой из слоистого металлопластика, например, с помощью нагревания и/или применения давления к участкам между выемками. Использование металлического или слоистого металлопластикового материала для образования блистерной упаковки служит для защиты содержимого блистерной упаковки от проникновения воздуха (т.е. кислорода), света или влаги, что позволяет повысить стабильность активного компонента (активных компонентов). Упаковки в соответствии с изобретением предпочтительно заполняют в атмосфере неокисляющего газа (например, азота) или продувают таким газом перед герметизацией.

Использование агара в качестве гелеобразующего агента в композициях по изобретению обеспечивает дополнительные преимущества в части упаковывания отдельных единиц дозы в блистерную упаковку и их извлечения конечным потребителем. При использовании для заполнения углубления блистерной упаковки эмульсии в жидкой форме (т.е. до гелеобразования) эмульсия будет тесно контактировать с внутренней поверхностью углубления. После застывания единицы дозы и запечатывания блистерной упаковки важно, чтобы единицу дозы можно было легко извлечь из блистерной упаковки. Присутствие желатина, первоначально разработанного в качестве клеящего вещества, в известных композициях на основе желатина может создавать трудности при удалении композиций с некоторых поверхностей, таких как поверхности из пластических материалов, в особенности, если жидкой эмульсии, содержащей желатин, позволяли застывать в соприкосновении с поверхностью. В таких случаях после застывания единица дозы может прилипнуть к поверхности и ее приходится отрывать, при этом часто происходит фрагментирование единицы дозы, что недопустимо. При упаковке любой обычной единицы дозы на основе желатина необходимо, чтобы внутренняя поверхность блистерной упаковки была покрыта подходящим средством для устранения прилипания, таким как нейтральное масло или жир. Доступны

специально разработанные материалы блистерной упаковки, на внутреннюю поверхность которых нанесены средства для устранения прилипания, однако их использование увеличивает стоимость процесса упаковки. Использование средства для устранения прилипания также приводит к образованию поверхностного слоя агента на единице дозы после ее извлечения из блистерной упаковки, а это может стать причиной появления неприятного ощущения или вкуса продукта.

В отличие от использования желатина единицы дозы на основе агара не прилипают к обычным материалам блистерных упаковок. Это означает, что можно использовать стандартные материалы, включая слоистый металлопластик или пластиковую пленку, поверх которой припаяна фольга из слоистого металлопластика. Подходящие блистерные лотки с предварительно сформированными полостями могут быть изготовлены, например, из слоистых материалов, таких как Tekniflex® Aclar® VA10600 (TekniPlex), Perlalux® (Perlen Packaging), Formpack® (Ampcor) и Regula® (Constantia Flexibles). Такие материалы не имеют поверхностного покрытия, содержащего средство для устранения прилипания.

Таким образом, согласно одному из вариантов осуществления, единицы дозы по изобретению могут быть упакованы в блистерную упаковку, на внутреннюю поверхность которой не нанесено какого-либо средства для устранения прилипания. Такие блистерные упаковки, содержащие единицу дозы, как описана в контексте настоящего документа, составляют еще один аспект настоящего изобретения.

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” по изобретению находят применение как в качестве фармацевтических продуктов, т.е. для терапевтических целей, так и в качестве нутрицевтических средств для поддержания или улучшения здоровья и/или общего самочувствия человека или животного. Предполагается, что в этих целях их следует принимать перорально, слегка разжевывать во рту и затем проглатывать. Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” по изобретению не предназначены для того, чтобы оставаться в ротовой полости или пережевываться в течение длительного времени. Благодаря их мягкой текстуре достаточно легкого разжевывания, чтобы фрагментировать дозированную лекарственную форму на более мелкие кусочки, которые легко проглотить. Заявителем неожиданно было обнаружено, что гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” в соответствии с изобретением создают во рту значительно лучшее ощущение, чем чистые водные агаровые гели. Тогда как водные агаровые гели являются хрупкими и “ломаются” во рту при разжевывании, эмульсии, описанные в контексте настоящего документа,

обладают большей устойчивостью к деформации при жевании и менее подвержены растрескиванию. Это обеспечивает значительно более приемлемые ощущения от разжевывания для пациента или потребителя.

Например, при применении в качестве нутрицевтических средств композиции, описанные в контексте настоящего документа, могут использоваться в виде добавки (например, в виде пищевой добавки) для поддержания общего состояния здоровья и/или самочувствия субъекта. В композиции может быть включен любой агент, известный своим нутрицевтическим действием, подходящие агенты хорошо известны в данной области техники. Подходящие нутрицевтические средства включают, не ограничиваясь перечнем, любые из следующих веществ: незаменимые жирные кислоты (например, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты), незаменимые аминокислоты (например, таурин, триптофан, тирозин, цистеин и гомоцистеин), витамины (например, витамины А, В1-В12, С, D, Е, К и фолат), минералы (например, йод, селен, железо, цинк, кальций и магний), флавоноиды, каротиноиды (например, бета-каротин, альфа-каротин, лютеин, зеаксантин, ксантофиллы и ликопен), фитостеролы, сапонины, пробиотики, пищевые волокна (например, нерастворимые волокна и бета-глюканы) и растительные экстракты (например, алоэ вера, масло первоцвета вечернего, чеснок, имбирь, жень-шень, зеленый чай, кофеин и каннабиноиды). Если присутствуют магний или кальций, их, как правило, используют в форме их фосфатных солей.

В частности, гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные в контексте настоящего документа, могут применяться в качестве источника одной или более незаменимых жирных кислот, таких как PUFA (англ. Polyunsaturated Fatty Acids – полиненасыщенные жирные кислоты) или их сложные эфиры, например, омега-3, омега-6 и/или омега-9 жирные кислоты и их сложноэфирные производные. Примеры омега-3 кислот включают α -линоленовую кислоту (ALA), стеариноновую кислоту (SDA), эйкозатриеновую кислоту (ETE), эйкозатетраеновую кислоту (ETA), эйкозопентаеновую кислоту (EPA), докозопентаеновую кислоту (DPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), тетракозопентаеновую кислоту и тетракозагексаеновую кислоту. Примеры омега-6 кислот включают линолевую кислоту, гамма-линоленовую кислоту, эйкозодиеновую кислоту, дигомо--гамма-линоленовую кислоту (DGLA), арахидоновую кислоту (AA), докозодиеновую кислоту, аденовую кислоту, докозопентаеновую кислоту и календовую кислоту. Примеры омега-9 кислот включают олеиновую кислоту, эйкозеновую кислоту, мидовую

кислоту, эруковую кислоту и нервоновую кислоту. Особенно предпочтительными являются омега-3 кислоты, в частности, EPA и DHA.

Полезные свойства незаменимых жирных кислот, в частности, омега-3 жирных кислот, хорошо известны. Например, они могут снижать уровни триглицеридов и/или снижать уровни холестерина. Омега-3 жирные кислоты являются очень важными для повседневной жизни и здоровья. Хорошо известно о благотворном влиянии EPA и DHA на снижение уровня триглицеридов в сыворотке. Известно также об их других полезных для здоровья свойствах, таких как кардиозащитное действие, например, в предотвращении сердечных аритмий, стабилизации атеросклеротических бляшек, уменьшении агрегации тромбоцитов и снижении кровяного давления. Таким образом, омега-3 жирные кислоты находят применение при лечении и/или предупреждении сосудистых заболеваний. Другие преимущества омега-3 жирных кислот включают предупреждение и/или лечение воспалений и нейродегенеративных заболеваний, а также улучшение когнитивного развития и функций.

Незаменимые жирные кислоты могут составлять часть или всю масляную фазу гелеобразной эмульсии, предпочтительно, составляют по меньшей мере 10 мас.%, более конкретно, по меньшей мере 50 мас.%, в частности, по меньшей мере 80 мас.% масляной фазы. Их можно использовать в виде отдельных соединений или в виде смесей соединений, например, растительных масел или масел из продуктов моря. Свободные жирные кислоты, моноацилглицериды и диацилглицериды могут быть получены полным или частичным гидролизом триацилглицеридов, например, кислотным, щелочным или ферментативным гидролизом, например, с использованием липаз, таких как липазы поджелудочной железы и/или липазы, которые могут быть получены из бактерий в качестве продуктов ферментации. Алкиловые сложные эфиры незаменимых жирных кислот могут быть получены переэтерификацией с соответствующим спиртом или этерификацией свободной жирной кислоты этим алканолом. При использовании свободной жирной кислоты она может быть в форме кислоты или в форме соли (например, полностью или частично в форме соли) и предпочтительно составляет от 5 до 75 мас.%, в особенности, от 10 до 35 мас.%, незаменимой жирной кислоты в масляной фазе. Солевые формы могут быть предпочтительными.

Гелеобразные эмульсии типа "масло в воде", описанные в контексте настоящего документа, также находят применение в качестве фармацевтических продуктов при лечении или предупреждении ряда медицинских состояний,

реагирующих на терапию выбранным активным агентом (активными агентами). Следует иметь в виду, что природа таких состояний будет зависеть от выбранного активного агента (активных агентов), но может быть с легкостью определена специалистом в данной области техники.

5 Может быть использовано любое лекарственное вещество, обладающее требуемым терапевтическим и/или профилактическим действием. Сюда входят лекарственные вещества, являющиеся липофильными или гидрофильными.

Классы подходящих лекарственных веществ включают, не ограничиваясь перечнем, любые из следующих: анальгетические средства;
 10 противовоспалительные средства; противораковые средства; сердечно-сосудистые средства; биологические средства; противоаллергические средства (например, антигистаминные препараты); противоотечные средства; средства против тошноты, лекарственные средства, влияющие на функцию желудочно-кишечного тракта; лекарственные средства, воздействующие на кровь и органы кроветворения;
 15 лекарственные средства, влияющие на функцию почек и сердечно-сосудистой системы; противогрибковые средства; урологические средства; гормоны; антимикробные средства, противозипелитические средства; психолептические средства; антипсихотические средства; психоаналептические средства; антихолинэстеразные средства; и каротиноиды.

20 Примеры конкретных лекарственных веществ, которые могут быть использованы в композициях по изобретению, включают: темазепам; дифенгидрамин; золпидем; триазолам; нитразепам; тестостерон; эстрадиол; прогестерон; бензодиазепины; барбитураты; циклоспорин; инсулин; кальцитонин; декстрометорфан; псевдозэфедрин; фенилпропаноламин; бромкриптин;
 25 апоморфин; селегилин; амитриптилин; декстроамфетамин; фентермин; мазиндол; компазин; хлорпромазин; перфеназин; флуоксетин, буспирон; клемастин; хлорфенирамин; дексхлорфенирамин; астемизол; лоратадин; парацетамол; кетопрофен; напроксен; ибупрофен; ацетазоламид натрия, ацетилсалициловую кислоту, аминофиллин, гидрохлорид амиодарона, аскорбиновую кислоту, атенолол,
 30 бендрофлуметиазид, фолинат кальция, каптоприл, гидрохлорид цетиризина, хлорамфеникола натрия сукцинат, малеат хлорфенирамина, гидрохлорид хлорпромазина, гидрохлорид циметидина, гидрохлорид ципрофлоксацина, гидрохлорид клиндамицина, гидрохлорид клонидина, фосфат кодеина, гидрохлорид циклизина, циклофосфамид, дексаметазонфосфат натрия, диклосациллин натрия,
 35 гидрохлорид дицикломина, гидрохлорид дилтиазема, гидрохлорид дифенгидрамина,

фосфат дизопирамида, гидрохлорид доксемина, малеат эналаприла, этилсукцинат эритромицина, ацетат флекаинида, гидрохлорид флуфеназина, фолиевую кислоту, гидрохлорид гранистерона, гвайфенезин, лактат галоперидола, гидрохлорид гидралазина, сульфат гидроксихлорохина, гидрохлорид гидроморфона, гидрохлорид 5 гидроксизина, индометацин натрия, изониазид, гидрохлорид изопреналина, трометамол кеторолака, гидрохлорид лабеталола, лизиноприл, сульфат лития, бензилат мезоридазина, гидрохлорид метадона, гидрохлорид метилфенидата, метилпреднизолона сукцинат натрия, тартрат метопролола, гидрохлорид метронидазола, метилдопа, гидрохлорид мексилетина, гидрохлорид молиндона, 10 сульфат морфина, гидрохлорид налтрексона, сульфат неомицина, гидрохлорид ондансетрона, сульфат орципреналина, оксациллин натрия, хлорид оксибутина, гидрохлорид оксикодона, парацетамол, пеницилламин, пентоксифиллин, гидрохлорид петидина, фенобарбитал натрия, феноксиметилпенициллин калия, гидрохлорид фенилэфрина, фенитоин натрия, йодид калия, фосфат примахина, 15 гидрохлорид прокаинамида, гидрохлорид прокарбазина, малеат прохлорперазина, гидрохлорид промазина, гидрохлорид прометамина, гидрохлорид пропранолола, гидрохлорид псевдоэфедрина, бромид пиридостигмина, гидрохлорид пиридоксина, гидрохлорид ранитидина, сульфат сальбктамола, этакринат натрия, гидрохлорид соталола, сукцинат суматриптана, гидрохлорид тербинафина, сульфат тербуталина, 20 гидрохлорид тетрациклина, гидрохлорид тиоридазина, гидрохлорид тиотиксена, гидрохлорид трифлуоперазина, гидрохлорид трипролидина, вальпроат натрия, гидрохлорид ванкомицина, гидрохлорид ванкомицина, гидрохлорид верапамила, варфарин натрия, астаксантин, лютеин, CoQ10 и фенофибрат.

Количество лекарственного вещества на разовую дозу композиций по 25 изобретению обычно составляет от 10 до 100% от рекомендуемой суточной дозы для взрослого или ребенка.

Таким образом, с точки зрения другого аспекта, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, для применения при лечении.

30 С точки зрения еще одного аспекта, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, содержащая по меньшей мере один фармацевтически активный компонент, для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на лечение указанным фармацевтически активным компонентом.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение фармацевтически активного компонента при изготовлении лекарственного средства для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на лечение указанным фармацевтически активным компонентом, где указанное лекарственное средство получают в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Еще один аспект настоящего изобретения составляют соответствующие способы лечения. Таким образом, с точки зрения еще одного аспекта, в изобретении предложен способ лечения у человека или нечеловекоподобного животного (например, пациента) состояния, реагирующего на лечение фармацевтически активным агентом, при этом способ включает в себя стадию, на которой указанному субъекту перорально вводят фармацевтически эффективное количество указанного агента в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, в качестве нутрицевтического средства. Соответствующие способы введения гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” для получения нутрицевтического действия также составляют часть настоящего изобретения.

Таким образом, с точки зрения другого аспекта, в изобретении предложен способ введения активного агента субъекту – человеку или нечеловекоподобному животному – для улучшения и/или поддержания состояния здоровья или самочувствия указанного субъекта, при этом способ включает в себя стадию, на которой указанному субъекту перорально вводят нутрицевтически эффективное количество активного агента в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, в качестве нутрицевтического средства.

При использовании по любому из перечисленных выше способов лечения или способов в качестве нутрицевтических добавок или фармацевтических композиций эффективное количество активного агента может быть легко определено.

Эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая расстройство и его тяжесть, идентичность и активность конкретной композиции, возраст, массу тела, общее состояние здоровья субъекта (например, пациента), хронометраж введения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, используемые в комбинации с лечением, и т.д. Специалист в данной области легко сможет подобрать требуемую дозу для достижения желаемого терапевтического эффекта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Далее изобретение будет дополнительно описано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры и прилагаемые графические материалы, на которых:

На Фиг. 1 показан динамический модуль накопления ($G' \text{ max}$) для гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” на основе агара, содержащих различные поверхностно-активные вещества.

На Фиг. 2 показан динамический модуль накопления ($G' \text{ max}$) для гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” в соответствии с изобретением.

На Фиг. 3 показана твердость (сила) гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” в соответствии с изобретением при измерении в соответствии с тестом на анализ профиля текстуры (ТРА).

На Фиг. 4 показан динамический модуль накопления ($G' \text{ max}$) для гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” в соответствии с изобретением.

На Фиг. 5 показана твердость (сила) гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” в соответствии с изобретением, подвергнутых крупномасштабной деформации.

На Фиг. 6 показана измеренная активность воды водных агаровых гелей при увеличении содержания глицерина.

На Фиг. 7 показана твердость (сила) гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” в соответствии с изобретением по сравнению с чистым агаровым гелем.

На Фиг. 8 показана твердость (сила) гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”, содержащих в качестве гелеобразующего агента желатин.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Методы испытаний

1. Определение реологических характеристик агара и агаровых эмульсионных гелей

1a – Локализованная деформация

Реологические характеристики гелей анализировали с помощью реометра (Malvern Kinexus ultra+, Уэстборо, США). Нижняя пластина представляла собой изогнутую нижнюю пластину диаметром 50 мм, подвергнутую пескоструйной обработке, KNX0127. Геометрические параметры верхней пластины – конус CP4/40 диаметром 40 мм с углом 4° для желатиновых эмульсионных гелей и зубчатый PP40X SW1648 SS для агаровых гелей и агаровых эмульсионных гелей. Перед анализом проводили калибровку прибора (нулевой зазор). После получения геля примерно 2 г геля помещали на нижнюю пластину, которую нагревали до температуры 60°C. Реометр работал в режиме контроля деформации сдвига 0,1% при частоте 1 Гц. Было подтверждено, что выбранная деформация находится в пределах линейной вязкоупругой области для всех образцов. Во избежание испарения образцы желатиновых эмульсионных гелей перед измерением покрывали силиконовым маслом (жидкое, 10 сСт, Dow Corning, Великобритания). Вязкоупругие свойства образцов определяли при использовании температурного градиента 2°C/мин, при начальной и конечной температуре 60°C и времени выдержки 15 мин при 20°C для желатиновых эмульсионных гелей. Для агаровых эмульсионных гелей конечная температура составляла 90°C, а колебание продолжалось в течение 10 мин при температуре 90°C. Результаты анализировали с использованием программного обеспечения rSpace для Kinexus. Температуры гелеобразования и плавления образцов оценивали как температуру, при которой фазовый угол соответствовал 45° в процессе охлаждения и нагревания соответственно. Максимальный модуль накопления (G') (Па) определяли как наивысшую точку измерения во время отверждения при температуре 20°C.

1b – Крупномасштабная деформация

Текстурные свойства гелей анализировали с помощью анализатора текстуры TA.XT plusC (Stable Micro Systems Ltd., Великобритания). После приготовления гели заливали в цилиндрические формы стандартных размеров (высотой 19,6 мм, диаметром 8 мм). Перед проведением анализа гели отверждали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Анализ на однократное сжатие и стандартный анализ профиля текстуры (анг. TPA) проводили с использованием тензодатчика массой 5 кг. Использовали цилиндрический алюминиевый зонд P/35 диаметром 35 мм, поставляемый компанией Stable Micro Systems Ltd. При однократном большом

деформационном сжатии на 75% скорость до и после испытания составляла 2 мм/с, скорость при испытании составляла 0,5 мм/с, усилие срабатывания – 5 г. Высоту деформации измеряли автоматически во время сжатия. Данные о максимальном напряжении (г) и деформации при разрушении (%) получали на основе момента фракционирования гелей. Градиент (Н/м) рассчитывали по соотношению сил при деформации 2% и 3%. Модуль Юнга (Н/м²) рассчитывали на основании градиента по следующему уравнению:

$$\text{Модуль Юнга (Н/м}^2\text{)} = \frac{\text{градиент (Н/м)} \times \text{высота геля (м)}}{\text{площадь геля (м}^2\text{)}}$$

Площадь геля представляет собой площадь контакта геля с датчиком.

2. Анализ профиля текстуры (тест ТРА)

Стандартный ТРА проводили при двукратном сжатии с деформацией 20% при комнатной температуре, используя анализатор текстуры TA.XT plusC (Stable Micro Systems Ltd., Великобритания) с тензодатчиком массой 5 кг и алюминиевым зондом Р/35. Использовали цилиндрические формы стандартных размеров (высотой 19,6 мм, диаметром 8 мм). Перед анализом гели отверждали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Скорость перед испытанием, при испытании и после испытания составляла 1 мм/с, усилие срабатывания составляло 5 г. Высоту деформации измеряли автоматически во время сжатия. Были определены параметры твердости, адгезии, способности к самовосстановлению, когезии, пружинистости, липкости и разжевываемости. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Exponent connect.

3. Измерения синерезиса

Измерения синерезиса были основаны на потере массы гелей. Гели взвешивали и плотно закрывали воздухо- и влагонепроницаемой алюминиевой фольгой. После замораживания при температуре -20°C и оттаивания при температуре окружающей среды и после удаления избыточной влаги гели снова взвешивали, а разницу в массе геля относили к потере в процентах.

4. Измерения активности воды

Активность воды измеряли с помощью прибора HygroPalm HC2-AW (Rotronic, Швейцария) при температуре окружающей среды. Образцы помещали в измерительную камеру и регистрировали активность воды через 45 мин.

Пример 1

Гелеобразные композиции типа “масло в воде” и способ получения

Композиция

Типичные гелеобразные композиции типа “масло в воде” в соответствии с изобретением представлены в следующей таблице. Следует понимать, что любой компонент, который может присутствовать в количестве 0 мас.%, является необязательным.

Компонент	Мас.%
Агар (гелеобразующий агент)	0,5 – 2,5
Поверхностно-активное вещество (поверхностно-активные вещества) растительного происхождения	0,25 – 3,5
Объемообразующий агент (объемообразующие агенты), например, сахарный спирт (сахарные спирты)	30 – 60
модификатор (модификаторы) величины pH	0 – 6
Масло (масла)	10 – 50
Модификатор (модификаторы) вязкости	0 – 5
Пластификатор (пластификаторы), например, глицерин	0 – 60
Антивспениватель (антивспениватели)	0 – 0,5
Антиокислитель (антиокислители)	0 – 3
Подсластитель (подсластители)	0 – 3
Вкусоароматический агент (вкусоароматические агенты)	0,05 – 3
Краситель (красители)	0,001 – 3
Фармацевтический агент (фармацевтические агенты)	0 – 10
Нутрицевтический агент (нутрицевтические агенты)	0 – 10
Вода	до 100

Способ получения:

В следующем способе в качестве модификатора величины рН использовали буферную систему «органическая кислота / основание», состоящую из трехзамещенного цитрата натрия и яблочной кислоты, пластификатор (при наличии) представлял собой глицерин.

- 5 1. Смешивают агар, сахарные спирты и любой подсластитель (подсластители) с получением гомогенной порошкообразной смеси.
2. Отмеряют стерильную воду во флакон и добавляют в воду порошкообразную смесь.
3. Флакон помещают на водяную баню при температуре 90°C и
10 перемешивают с помощью магнитной мешалки в течение 30 мин при 100 об/мин. При использовании глицерина нагревают глицерин отдельно в течение 30 мин при температуре 60°C.
4. Уменьшают температуру до 60°C и перемешивают водную фазу с
15 помощью магнитной мешалки в течение еще 30 мин (в общей сложности примерно 60 мин). При использовании глицерина добавляют нагретый глицерин в смесь с помощью шприца.
5. В стакане смешивают масло с любым ароматизатором (ароматизаторами) и/или красителем (красителями) и предварительно нагревают до температуры 50°C в течение 30 мин (на 40-й минуте из общих 60 мин).
- 20 6. После полного растворения ингредиентов в водную фазу медленно добавляют поверхностно-активное вещество и трехзамещенный цитрат натрия. Если поверхностно-активное вещество содержит какой-либо растительный белок, его добавляют при температуре ниже температуры денатурации растительного белка. Перемешивают в течение 10 мин и медленно добавляют яблочную кислоту
25 (осторожно и постепенно). Массу перемешивают в течение еще 10 мин.
7. В случае использования антивспенивателя добавляют половину этого агента и оставляют на 1 мин без перемешивания.
8. Взвешивают флакон, содержащий водную фазу, и вакуумируют массу. Добавляют потерянную (нагретую) воду и перемешивают в течение 1 мин.
- 30 9. Добавляют масляную фазу в агаровую массу (водную фазу) и гомогенизируют две фазы в течение примерно 10 мин с помощью высокоскоростного смесителя, такого как Ultra-Turrax.

10. При необходимости добавляют вторую половину (подогретого) антивспенивателя и оставляют на 1 мин без перемешивания.

11. Взвешивают флакон и вакуумируют массу. Добавляют потерянную (нагретую) воду и перемешивают в течение 1 мин.

5 12. При необходимости разливают полученную эмульсию в блистеры блистерной упаковки и герметизируют.

Пример 2

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” – типичный состав

Компонент	Мас. %
Агар (гелеобразующий агент)	0,5 – 2,5
Поверхностно-активное вещество растительного происхождения	0,25 – 3,5
Ксилит (объемообразующий агент)	20 – 40
Сорбит (объемообразующий агент)	10 – 25
Яблочная кислота (модификатор величины pH)	0 – 2
Трехзамещенный цитрат натрия (модификатор величины pH)	0 – 4
Масло	10 – 50
Аравийская камедь (поверхностно-активное вещество)	0 – 2
Камедь бобов рожкового дерева (модификатор вязкости)	0 – 3
Глицерин (пластификатор)	0 – 60
Антивспениватель (антивспениватели)	0 – 0,5
Подсластитель (подсластители)	0 – 3
Вкусоароматический агент (вкусоароматические агенты)	0,05 – 3
Краситель (красители)	0,001 – 3
Антиокислитель (антиокислители)	0 – 3
Вода	до 100

Эмульсия может быть получена по общему способу Примера 1.

Пример 3

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая масло водорослей

Ингредиент	Мас. %
Агар HDR ¹	1,65
Соевый белковый изолят ²	1,40
Сорбит	14,36
Ксилит	29,02
Аскорбиновая кислота	0,45
Яблочная кислота	0,30
Трехзамещенный цитрат натрия	0,75
Масло водорослей	25,00
Вкусо-ароматическая добавка “лимон – лайм”	1,20
Экстракт паприки	0,08
Witafrol 7420 (AF)	0,08
Стевия	0,10
Вода	25,70

¹ Gelagar HDR 800 (B.V. srl, Италия)

5 ² Supro 590 (РНН)

Эмульсию получают по общему способу Примера 1.

Пример 4

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая подсолнечное масло

Ингредиент	Мас. %
Агар HDR ¹	1,75
Соевый белковый изолят ²	1,50
Сорбит	16,00

Ксилит	31,43
Аскорбиновая кислота	0,45
Яблочная кислота	0,40
Трехзамещенный цитрат натрия	0,90
Подсолнечное масло	20,00
Вкусо-ароматическая добавка "лимон – лайм"	1,20
Экстракт паприки	0,08
Witafröl 7420 (AF)	0,08
Стевия	0,10
Вода	26,20

¹ Gelagar HDR 800 (B.V. srl, Италия)

² Supro 590 (РНН)

Эмульсию получают по общему способу Примера 1.

Пример 5

5 Гелеобразная эмульсия типа "масло в воде", содержащая масло водорослей

Ингредиент	Мас. %
Агар	1,50
Белок конских бобов	1,50
Сорбит	14,50
Ксилит	29
Яблочная кислота	1
Трехзамещенный цитрат натрия	2
Масло водорослей	25
Вкусо-ароматические добавки/красители/подсластители/антивспениватель/антиокислитель	1,50
Вода	24

Эмульсию получают по общему способу Примера 1.

Пример 6

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая масло водорослей

Ингредиент	Мас. %
Агар	1,50
Белок конских бобов	1,50
Трегалоза	21
Сахароза	21
Масло водорослей	25
Вкусо-ароматические добавки/красители/подсластители/антивспениватель/антиокислитель	1,50
Вода и лимонная кислота до pH 4,5	28,5

Эмульсию получают по общему способу Примера 1, при этом в качестве сахарных спиртов используют трегалозу и сахарозу. После гомогенизации двух фаз добавляют 50 мас. % раствор лимонной кислоты до получения pH 4,5.

5

Пример 7**Поливитаминная добавка**

Ингредиент	Мас. %
Агар	1,50
Белок конских бобов	1,50
Сорбит	14,5
Ксилит	29
Яблочная кислота	1
Трицитрат натрия	2
Растительное масло ¹	25
Вкусо-ароматические добавки/красители/подсластители/антивспениватель/антиокислитель	1,50
Вода ²	24

¹ Нейтральное масло-носитель, содержащее 10 мкг витамина D и 45 мкг витамина K

² Водная фаза, содержащая 2 мкг витамина B12

10 Эмульсию получают по общему способу Примера 1. Витамин D и витамин K добавляют в масло на стадии 5, а витамин B12 добавляют в водную фазу на стадии 6.

Пример 8**Полиминеральная добавка**

Ингредиент	Мас. %
Агар	1,50
Белок конских бобов	1,50
Сорбит	18,5
Ксилит	31
Яблочная кислота	1
Трицитрат натрия	2
Масло МСТ	10
Вкусо-ароматические добавки/красители/подсластители/ антивспениватель/антиокислитель	1,50
Вода ¹	33

¹ Водная фаза, содержащая 150 мкг йода, 40 мкг селена, 20 мг железа и 2,5 мг цинка

- 5 Эмульсию получают по общему способу Примера 1. Минералы добавляют в водную фазу на стадии 6.

Пример 9**Кальций-содержащая добавка**

Ингредиент	Мас. %
Агар	1,50
Белок конских бобов	1,50
Сорбит	14,50
Ксилит	29
Двухосновный фосфат кальция – СаНРО ₄	20
Яблочная кислота	1
Трицитрат натрия	2
Растительное масло ¹	4
Вкусо-ароматические добавки/красители/подсластители/антивспе	1,50

ниватель/антиокислитель	
Вода	25

¹ Растительное масло, содержащее 400 IU (англ. International Unit – международная единица) витамина D3

Эмульсию получают по общему способу Примера 1. Фосфат кальция добавляют в водную фазу вместе с белком конских бобов и трицитратом натрия.

5

Пример 10

Поливитаминная добавка

Ингредиент	Мас. %	Количество активного агента
Вода	26,00	
Агар HDR	1,75	
Соевый белковый изолят	1,50	
Сорбит	15,00	
Ксилит	31,06	
Дигидрат трехзамещенного цитрата натрия	0,90	
Подсолнечное масло	20,00	
Вкусо-ароматическая добавка "лимон – лайм"	1,20	
Экстракт паприки	0,075	
Witafrol 7420 (AF)	0,075	
Стевия	0,10	
Витамин С (в виде аскорбиновой кислоты)	1,18	15 мг
Витамин В3 (в виде никотинамида)	0,56	8 мг
Витамин Е (в виде D-α-токоферола)	0,54	5 мг
Витамин В6 (в виде гидрохлорида пиридоксина)	0,064	0,7 мг
Витамин А (в виде ретинилпальмитата)	0,029	200 мкг
Витамин D3 (в виде холекальциферола)	0,016	5 мкг
Йод (в виде йодида калия)	0,011	30 мкг

Витамин В12 (в виде цианокобаламина)	0,010	1,25 мкг
Фолиевая кислота	0,0087	100 мкг
D-биотин	0,0020	25 мкг

Эмульсию получают по общему способу Примера 1. Жирорастворимые витамины (Е, А, D3) смешивают в масле, как в Примере 7, а водорастворимые витамины (С, В3, В6, В12, фолиевую кислоту, D-биотин) и йод смешивают, как смешивают СаНРО₄ в Примере 8 (9?).

5

Пример 11**Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая кукурузное масло**

Ингредиент	Мас. %
Вода	33,0
Камедь бобов рожкового дерева	0,20
Агар HDR	1,80
Соевый белковый изолят	0,90
Глицерин	34,72
Яблочная кислота	1,10
Дигидрат трехзамещенного цитрата натрия	2,20
Кукурузное масло	25,00
Лимонный ароматизатор	0,90
Экстракт паприки	0,075
Witrafrol 7420 (AF)	0,075
Стевия	0,10

Эмульсию получают по общему способу Примера 1.

Пример 12**Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая кукурузное масло**

Ингредиент	Мас. %
Вода	12,65
Агар HDR	2,00
Соевый белковый изолят	0,90
Глицерин	55,00

Яблочная кислота	1,10
Дигидрат трехзамещенного цитрата натрия	2,20
Кукурузное масло	25,00
Лимонный ароматизатор	0,90
Экстракт паприки	0,075
Witrafrol 7420 (AF)	0,075
Стевия	0,10

Эмульсию получают по общему способу Примера 1.

Пример 13

Упаковка

Блистерные упаковки

5 Перед застыванием эмульсии, полученные в любом из Примеров 1–12, могут быть разлиты в блистерные лотки, изготовленные из слоистого металлопластика или пластиковой пленки, поверх которой приварена фольга из слоистого металлопластика. Блистерные лотки с предварительно сформированными полостями могут быть изготовлены из многослойных материалов, таких как
10 Tekniflex® Aclar® VA10600 (TekniPlex), Perlalux® (Perlen Packaging), Formpack® (Amcor) и Regula® (Constantia Flexibles).

 Жидкую эмульсию, полученную в любом из Примеров 1–12, разливали в блистерные лотки с помощью шприца, следя за тем, чтобы полости были заполнены равномерно и полностью. Затем блистерные лотки продували азотом в течение 5–
15 10 с и герметизировали металлопластиковой или металлической с термолаковым покрытием фольгой с помощью гладильного устройства при температуре 160°C в течение 2–4 с. Образцы оставляли для отверждения на 24 ч при комнатной температуре и помещали в регулируемую камеру хранения при температуре 40°C
20 на 30 дней, 65% RH (англ. relative humidity – относительная влажность). На 5, 10, 15, 20, 25 и 30-й день образцы извлекали из регулируемой камеры. Через 24 ч при комнатной температуре блистерные упаковки вскрывали. Количество остатков, прилипших к лоткам, и усилие, необходимое для извлечения разовой дозы из упаковок, отмечали по шкале от 1 до 9, где 1 означает отсутствие прилипания и очень небольшое усилие, необходимое для извлечения разовой дозы
25 (“выталкивания”), а 9 соответствует полному прилипанию к фольге, такому, что разовую дозу приходится отрывать от фольги. Каждый из перечисленных выше

многослойных материалов получал оценку 1, 2 или 3 (в основном, 1 или 2) в каждом тесте.

Полоски

5 Перед застыванием эмульсии, полученные в любом из Примеров 1–12, могут быть экструдированы в виде отдельных полосок, которые после застывания запечатывали в отдельные саше из многослойной металлопластиковой фольги. В качестве альтернативы, одна экструдированная полоска после застывания может быть разрезана на отдельные полоски в соответствии с потребностью перед упаковкой.

10

Пример 14

Гелеобразные эмульсии с покрытием

Застывшие эмульсии, полученные в любом из Примеров 1–12, могут быть покрыты раствором сорбита, содержащим сорбит (80 мас.%), лимонный ароматизатор (0,15 мас.%), желтый краситель (0,5 мас.%) и воду (до 100 мас.%).
15 Раствор для покрытия может быть отвержден при температуре 99–95°C в течение 4–5 ч перед нанесением. Покрытие наносят с помощью погружения или укладки в форму при температуре 20–45°C. Можно наносить несколько слоев материала покрытия с сушкой между каждым слоем до тех пор, пока конечный композитный слой не станет твердым.

20

В качестве альтернативы, перед застыванием, жидкая эмульсия, полученная по любому из Примеров 1–12, может быть заполнена в мягкие оболочки капсул. Материал оболочки капсул обычно может представлять собой сахар, например, сахарозу, фруктозу, мальтозу, ксилит, мальтит или сорбит, но может дополнительно содержать гидроколлоидные материалы, такие как каррагинан, альгинат, пектин,
25 целлюлоза, модифицированная целлюлоза, крахмал, модифицированный крахмал или аравийская камедь. Оболочка капсулы может содержать дополнительные ингредиенты, такие как искусственные подсластители, красители, вкусоароматические вещества и антиокислители.

Пример 15

30

Влияние различных поверхностно-активных веществ на динамический модуль накопления (G'_{max})

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, содержащие 2,5 мас.% агара, готовили с использованием белка соевых бобов, белка гороха (Nutralys F85M), альгината пропиленгликоля (со степенью этерификации 84%) (альгинат PG), Tween 80 и LACTEM в качестве поверхностно-активных веществ. Также получали
5 гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” с концентрацией агара в диапазоне от 0,75 до 3 мас.% с использованием белка соевых бобов. Для всех композиций были определены их реологические характеристики.

Следующую композицию, содержащую 2,5 мас.% агара в качестве гелеобразующего агента, получали в соответствии с общей методикой Примера 1:

Ингредиенты	Мас. %	Мас. (в 50 г)
Вода	24,36	12,18
Агар HDR	2,50	1,25
Ксилит	29,00	14,5
Сорбит	14,95	7,475
Поверхностно-активное вещество ¹	0,75	0,375
Яблочная кислота	1,16	0,58
Дигидрат трехзамещенного цитрата натрия	2,28	1,14
Кукурузное масло	25,00	12,5
Всего	100,00	50

10 ¹Белок соевых бобов, белок гороха, альгинат PG, Tween 80 или LACTEM

Композиции с концентрацией агара в диапазоне от 0,75 до 3,0 мас.% получали с использованием белка соевых бобов в качестве поверхностно-активного вещества. Любое изменение концентрации агара компенсировали эквивалентным изменением содержания сорбита.

15 Белок соевых бобов, белок гороха и альгинат PG представляют собой высокомолекулярные (т.е. “макромолекулярные”) поверхностно-активные вещества, тогда как Tween 80 и LACTEM являются низкомолекулярными поверхностно-активными веществами. Tween 80 представляет собой полисорбатное
поверхностно-активное вещество, полученное из полиэтоксилированного сорбитана
20 и олеиновой кислоты. LACTEM состоит из сложных эфиров молочной кислоты и моно- и диглицеридов.

Не удалось получить стабильные эмульсии с использованием Tween 80 или LACTEM. Для всех других композиций измеряли динамический модуль накопления (G'_{max}) в соответствии с описанным в контексте настоящего документа испытанием на локализованную деформацию. Результаты показаны на Фиг. 1. Можно было наблюдать, что при использовании макромолекулярных поверхностно-активных веществ (соевый/гороховый белок и альгинат PG) с увеличением концентрации агара модуль локализованной деформации твердой эмульсии увеличивался. Без ограничения какой-либо теорией можно предположить, что это обусловлено слоем трения вокруг капель, создаваемым неравномерным распределением крупных молекул («ворсистостью»), что обеспечивает эффект «полуактивного наполнителя». Этот эффект возрастает с увеличением концентрации агара. Все макромолекулярные поверхностно-активные вещества давали стабильные эмульсии.

Пример 16

15

Пресс-тестирование

Следующую композицию, содержащую 2,5 мас.% агара в качестве гелеобразующего агента, получали в соответствии с общей методикой Примера 1:

Ингредиент	Мас. %	Мас. (в 50 г)
Вода	24,36	12,18
Агар HDR	2,50	1,25
Ксилит	29,00	14,5
Сорбит	14,95	7,475
Соевый белок	0,75	0,375
Яблочная кислота	1,16	0,58
Дигидрат трехзамещенного цитрата натрия	2,28	1,14
Кукурузное масло	25,00	12,5
Всего	100,00	50

Также были получены композиции с концентрацией агара в диапазоне от 0,25 до 3,0 мас.%. Изменение концентрации агара компенсировали эквивалентным изменением содержания сорбита.

20

Эмульсии (1 мл), пока они еще оставались в жидком состоянии, разливали в стандартные неадгезивные блистерные упаковки из фольги и запечатывали гладильным устройством при температуре 150°C. Через 24 ч при комнатной температуре агаровые эмульсии затвердевали, после этого проводили прес-тестирование для оценки минимальной концентрации агара, при которой гелеобразные таблетки можно выдавливать из блистерных форм без разрушения. Самая низкая концентрация агара, позволяющая выдерживать это без разрушения на куски, составляла 0,75 мас.%. Это соответствовало значению $G' \max$ примерно 15 кПа. Самая высокая допустимая концентрация агара составляла 2,5 мас.%, что было обнаружено на основании визуальных наблюдений, когда раствор перед застыванием становился очень густым. Это соответствовало измеренной вязкости при температуре 55°C, равной 60 Па·с, при скорости сдвига 1/с и 23 Па·с при скорости сдвига 10/с.

Пример 17

Влияние различных поверхностно-активных веществ

Были проведены испытания для оценки влияния молекулярной массы поверхностно-активного вещества. Как сообщалось в Примере 15, высокомолекулярные поверхностно-активные вещества – белки сои и гороха и альгинат пропиленгликоля (альгинат PG) – обеспечивали стабильную эмульсию, имеющую высокий динамический модуль накопления ($G' \max$). Это объяснялось образованием «ворсистой» поверхности капель, выступающей в качестве полуактивного наполнителя за счет повышенного трения. В следующей серии экспериментов были протестированы материалы из гидроксипропилметилцеллюлозы (англ. HPMC) с идентичной степень замещения, но разными средне-весовыми молекулярными массами. Материалы HPMC получали из компании Shin-Etsu Tylose GmbH, при этом они обладали следующими свойствами:

Материал HPMC	Средне-весовая молекулярная масса, Mw (кДа) ¹
Метолоза SB-4	24
Метолоза 90SH-100SR	94
Метолоза 90SH-15000SR	435

¹ Средне-весовую молекулярную массу определяли на основании коэффициента преобразования вязкости в Mw, предоставленного производителем ($Mw = 40000 \times$

$\log \eta + 880 \times (\log \eta)^4$, где M_w = средне-весовая молекулярная масса; η = вязкость раствора).

В этом эксперименте использовали следующую основную композицию:

Ингредиент	Мас. %	Мас. (в 50 г)
Вода	24,36	12,18
Агар ¹	1,00	0,5
Ксилит	29,00	14,5
Сорбит	16,45	8,225
Поверхностно-активное вещество	0,75	0,375
Яблочная кислота	1,16	0,58
Дигидрат трехзамещенного цитрата натрия	2,28	1,14
Кукурузное масло	25,00	12,5
Всего	100,00	50

¹B&V Gelagar HDR 800 (B.V. srl, Италия)

- 5 Получение эмульсий типа “масло в воде”:
1. Агар и сахарные спирты смешивали в виде сухого порошка и добавляли во флакон с заданным количеством воды. Флакон помещали на водяную баню с температурой 90°C и перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 30 мин.
 - 10 2. Флакон перемещали на водяную баню с температурой 50°C, уравнивали в течение 15 мин. На этой стадии добавляли поверхностно-активное вещество НРМС и полученные смеси оставляли на 30 мин для растворения НРМС.
 - 15 3. Добавляли предварительно нагретое (50°C) кукурузное масло и гомогенизировали с помощью Ultra-Turrax в течение 5 мин.
 4. Полученную эмульсию снова нагревали при температуре 55°C в течение 10 мин перед реологическим испытанием.
 - 20 5. Реологические испытания проводили с использованием реометра Kinexus Ultra+, оснащенного измерительной геометрией С 4/40. Перед регистрацией значения G' для различных систем применяли деформацию 0,1%, частоту 1 Гц,

градиент температуры от 50 до 20°C и время выдержки 20 мин при температуре 20°C.

Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Поверхностно-активное вещество	Средняя Mw (кДа)	G' max (кПа)
Метолоза SB-4	24	9,9
Метолоза 90SH-100SR	94	20,2
Метолоза 90SH-15000SR	435	19,5

5 Увеличение средне-весовой молекулярной массы от 24 до 94 кДа привело к удвоению значения G' max при использовании НРМС в качестве макромолекулярного поверхностно-активного вещества. После этого никакого дальнейшего увеличения с увеличением молекулярной массы не наблюдалось. При визуальном осмотре было обнаружено, что поверхностно-активное вещество НРМС с самой низкой Mw обеспечивало более высокий синерезис (высвобождение водной фазы), чем поверхностно-активные вещества с более высокой Mw. Все композиции НРМС были способны удерживать масло при воздействии механической нагрузки. Таким образом, поверхностно-активные вещества с более высокой Mw помимо увеличения прочности геля дают дополнительные преимущества, т.е. обеспечивают меньший синерезис и лучшее удерживание масла.

10

15

Пример 18

Испытания гелеобразных композиций типа “масло в воде”, содержащих агар и аравийскую камедь, для демонстрации влияния увеличения концентрации агара

20 50 г композиций, содержащих следующие ингредиенты, готовили с использованием методики, аналогичной методике Примера 1.

	Пример 18А	Пример 18В
Ингредиенты	Мас. %	Мас. %
Агар ¹	1,13	1,50
Аравийская камедь	1,00	1,00
Вода	24,88	24,5
Ксилит	29	29

Сорбит	14,5	14,5
Трицитрат натрия	2	2
Яблочная кислота	1	1
Кукурузное масло	25	25
Белок конских бобов ²	1,5	1,5
Всего	100,0	100,0

¹ Gelagar HDR 800 (B.V. srl, Италия)

² Vestkorn Fabprotein F65X (Vestkorn A/S, Дания)

Размер капель и гранулометрические составы определяли с помощью прибора Malvern Mastersizer 3000 (Worcestershire, Великобритания), соединенного с устройством для влажного диспергирования Hydro MV (Malvern, Worcestershire, Великобритания). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения производителя (Mastersizer 3000, v1,0,1). Тестирование проводили путем растворения и разбавления гелеобразной эмульсии в 10% (об./об.) растворе HCl (1:100) при температуре 50°C. Показатель преломления воды и кукурузного масла устанавливали на уровне 1,33 (растворитель) и 1,47 (дисперсная фаза), соответственно, а показатель поглощения диспергированных капель устанавливали на уровне 0,01. Во избежание многократного рассеяния или низкой интенсивности рассеянного света каждую растворенную эмульсию помещали в устройство для диспергирования (содержащее ~125 мл воды) до получения затемнения примерно 10%. Гранулометрические составы капель для различных эмульсий представлены в Таблице 2.

Таблица 2

	D [4;3]	D [3;2]	Dx(10)	Dx (50)	Dx (90)
Пример 18А	8,75	3,59	1,66	7,56	16,98
Пример 18В	13,64	4,756	2,908	12,4	25,64

Динамический модуль накопления ($G' \text{ max}$) измеряли в соответствии с описанным в контексте настоящего документа испытанием на локализованную деформацию. Результаты, изображенные на Фиг. 2, показывают зависимость модуля сдвига (упругого компонента) полученной эмульсии от температуры и времени. $G' \text{ max}$ композиции, содержащей 1,13 мас.% агара (Пример 18А), составлял 15650 Па, тогда как $G' \text{ max}$ композиции, содержащей 1,50 мас.% агара (Пример 18В), составлял 21220 Па. Это подтверждает увеличение прочности геля

при повышении концентрации агара. Обе композиции проявляли «твердообразную» природу в широком диапазоне температур.

Пример 19

Испытания гелеобразных композиций типа “масло в воде”, содержащих агар с аравийской камедью и без нее

5

50 г композиций, содержащих следующие ингредиенты, готовили с использованием методики, аналогичной методике Примера 1.

	Пример 19А	Пример 19В
Ингредиенты	Мас. %	Мас. %
Агар ¹	1,50	1,50
Аравийская камедь	1,00	0
Вода	24,5	24,5
Ксилит	29	29,5
Сорбит	14,5	15
Трицитрат натрия	2	2
Яблочная кислота	1	1
Кукурузное масло	25	25
Белок конских бобов ²	1,5	1,5
Всего	100,0	100,0

¹ Gelagar HDR 800 (B.V. srl, Италия)

10 ² Supplied by Vestkorn

Размер капель и гранулометрические составы измеряли как описано в Примере 18. Результаты показаны в Таблице 3.

Таблица 3

	D [4;3]	D [3;2]	Dx (10)	Dx (50)	Dx (90)
Пример 19А	14,76	5,248	3,196	13,16	28,14
Пример 19В	24,12	7,55	6,248	22,3	44,18

15 Анализ текстуры проводили с использованием стандартного теста ТРА, как описано в контексте настоящего документа. Результаты показаны в Таблице 4 и на Фиг. 3.

Таблица 4

	Пример 19А (7 образцов)	Пример 19В (10 образцов)
Твердость (г)	312,9 ± 8,9	413,5 ± 7,7
Адгезивность (г·с)	-45,5 ± 11,7	-42,6 ± 9,8
Способность к самовосстановлению (%)	59,6 ± 1,5	62,2 ± 0,5
Когезия	0,8 ± 0,0	0,8 ± 0,0
Пружинистость (%)	95,4 ± 1,1	96,9 ± 0,8
Липкость	257,8 ± 7,4	349,8 ± 7,9
Разжевываемость	245,8 ± 6,6	338,8 ± 9,2

В целом, было обнаружено, что присутствие аравийской камеди приводит к образованию гелеобразных эмульсий, имеющих меньший размер капель и немного более мягких.

5

Пример 20**Размер капель и гранулометрический состав**

50 г композиций, содержащих следующие ингредиенты, готовили с использованием методики, аналогичной методике Примера 1.

	Пример 20, мас. %	Температура (°C)	Время перемешивания (мин)
Агар	1,5	90	30
Ксилит	29		
Сорбит	14,5		
Стевия	0,1		
Вода	24,125		
Яблочная кислота	1	65	10
Белок конских бобов (Vestkorn)	1,5		45
Трехзамещенный цитрат натрия	2		10
Экстракт паприки	0,075	50	2
Лимонный ароматизатор	1,2		

Масло водорослей	25		
Всего	100		Гомогенизация в течение 7 мин при скорости 5

Размер капель и гранулометрические составы измеряли как описано в Примере 18. Реологический анализ проводили в соответствии с испытанием на локализованную деформацию, описанным в контексте настоящего документа. В соответствии со стандартными методами реологических измерений, T_g и T_m определяли, когда фазовый угол опускался ниже или поднимался выше 45° при данных температурном градиенте, деформации и частоте. Результаты представлены в Таблице 5 и на Фиг. 4.

Таблица 5

	D [4;3]	D [3;2]	Dx (10)	Dx (50)	Dx (90)	G' max (кПа)	T_g ($^\circ\text{C}$)	T_m ($^\circ\text{C}$)
Пример 20	22,08	7,976	8,32	20,76	38,34	15	39,5	88,7

Пример 21

10

Размер капель и гранулометрический состав

50 г композиций, содержащих следующие ингредиенты, готовили с использованием методики, аналогичной методике Примера 1.

	Пример 21А, мас.%	Пример 21В, мас.%	Температура ($^\circ\text{C}$)	Время перемешивания (мин)
Агар	1,75	2	90	30
Ксилит	28,875	28,75		
Сорбит	14,375	14,25		
Стевия	0,1	0,1		
Вода	24,125	24,125		
Яблочная кислота	1	1	65	10
Белок конских бобов (Vestkorn)	1,5	1,5		45
Трехзамещенный цитрат натрия	2	2		10

Экстракт паприки	0,075	0,075	50	2
Лимонный ароматизатор	1,2	1,2		
Масло водорослей	25	25		
Всего	100	100	Гомогенизация в течение 7 мин при скорости 5	

Размер капель и гранулометрические составы измеряли, как описано в Примере 18. Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6

	D [4;3]	D [3;2]	Dx (10)	Dx (50)	Dx (90)
Пример 21A	23,88	7,81	5,224	22,7	43
Пример 21B	15,34	7,21	7,862	14,98	24,14

Пример 22

5 **Крупномасштабная деформация гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”**

10 Были проведены эксперименты для сравнения крупномасштабной деформации эмульсий на основе агара, полученных в соответствии с Примерами 19А и 19В, и чистых водных агаровых гелей. Чистые водные агаровые гели получали путем смешивания агара (2 мас.%) и воды Milli-Q (MQ-H₂O) при температуре 90°C. Для дальнейшего определения характеристик гелей смесь охлаждали до температуры окружающей среды.

Испытания проводили в соответствии с описанным в контексте настоящего документа методом крупномасштабной деформации. Результаты показаны на Фиг. 5 и в Таблице 7.

15

Таблица 7

	Модуль Юнга (Н/м ²)	Максимальное напряжение (г)	Деформация при разрушении (%)

1,5% чистый агаровый гель (10 образцов)	29354,2 ± 2444,8	495,2 ± 42,1	26,8 ± 0,9
Пример 19А (6 образцов)	48017,8 ± 1749,5	340,4 ± 17,4	25,7 ± 1,2
Пример 19В (6 образцов)	64100,9 ± 5258,2	423,4 ± 25,5	25,1 ± 1,2

Модуль Юнга (или в данном контексте – начальный наклон кривой зависимости сила/деформация) был несколько выше для гелеобразных эмульсий на основе агара в соответствии с изобретением, что означает, что они обеспечивают большую устойчивость при очень низкой деформации. Однако эти композиции сохраняли значительно большую часть структуры после разрушения (при деформации примерно 25%) по сравнению с чистыми водными агаровыми гелями. Это означает, что гелеобразные эмульсии на основе агара в соответствии с изобретением не разрушаются в ротовой полости и, таким образом, обеспечивают более привлекательное ощущение при разжевывании.

10

Пример 23

Испытания на синерезис

Были проведены эксперименты для сравнения синерезиса эмульсий на основе агара в соответствии с Примерами 20 и 21В (содержащих 1,5 мас.% и 2,0 мас.% агара, соответственно) и синерезиса чистого водного агарового геля. Чистый водный агаровый гель получали по способу, описанному в Примере 22. Каждый гель подвергали циклу замораживание–размораживание и измеряли среднюю потерю массы, как описано в испытаниях на синерезис в контексте настоящего документа. Результаты приведены в Таблице 8.

15

Таблица 8

	Средняя потеря массы (%)	Стандартное отклонение
2,0 % чистый агаровый гель (3 образца)	51,0	5,7
Пример 20 Содержание агара: 1,5 мас.% (6 образцов)	2,48	0,45
Пример 21В Содержание агара: 2,0 мас.% (3	2,24	0,13

образца)		
----------	--	--

В чистом агаровом геле потеря воды после цикла замораживания–размораживания составила более 50% от первоначального содержания воды, что свидетельствует о значительном синерезисе. Потеря воды для гелеобразных эмульсий типа “масло в воде” в соответствии с изобретением была примерно в 20 раз меньше. Содержание агара несущественно влияло на степень синерезиса, и обе гелеобразные эмульсии по изобретению продемонстрировали приемлемые синеретические свойства.

Пример 24

Влияние глицерина

Водный растворитель для использования при получении композиций по изобретению может быть модифицирован за счет введения глицерина. Получали водные агаровые гели, в которых воду последовательно заменяли глицерином, чтобы определить относительные изменения свойств водного геля. Концентрацию глицерина варьировали от 0 до 90 мас.% и определяли активность воды, как описано в контексте настоящего документа. Результаты показаны на Фиг. 6. При использовании смеси вода:глицерин в соотношении 50:50 была получена активность воды ниже 0,8. При такой водной активности предотвращается рост микроорганизмов. Используя глицерин вместо воды, можно уменьшить потребность в сахарных спиртах для снижения активности воды и получения продукта, устойчивого к микробиологическому разложению.

Также измеряли G'_{max} и температуру гелеобразования различных гелей в соответствии с описанным в контексте настоящего документа методом локализованной деформации. По мере увеличения содержания глицерина наблюдалось увеличение динамического модуля накопления вплоть до 50% включения глицерина. Температура гелеобразования начинала заметно снижаться примерно при той же концентрации глицерина. Крупномасштабная деформация и проникновение показали увеличение сопротивления при увеличении содержания глицерина до 50%. Это более или менее соответствует результатам локализованной деформации (G'). В то же время, при низком и среднем содержании глицерина было зафиксировано увеличение расстояния сжатия до разрушения примерно до 30%. Это также было подтверждено в испытании на разжевывание, где гели, содержащие глицерин, воспринимались как более “желатиноподобные”, чем гели, не содержащие глицерина.

Пример 25**Испытание гелеобразных композиций типа “масло в воде” с более высоким содержанием масла и сравнение с композициями типа “масло в воде” на основе желатина**

5 Гелеобразную композицию типа “масло в воде”, содержащую агар, белок конских бобов и 40 мас.% масла, получали в соответствии с Примером 21В, но в отсутствие паприки, лимона или стевии. Масло добавляли постепенно, сначала до 25 мас.%, затем до 30 мас.%, затем 35 мас.%. На каждом этапе масло сначала перемешивали с помощью магнита или шпателя, а затем гомогенизировали с помощью устройства Ultra Turrax. Последние 5 мас.% масла (до 40 мас.%) вводили с помощью простого взбалтывания из-за очень высокой вязкости, при которой Ultra Turrax не мог перемешивать должным образом. Для сравнения готовили чистый агаровый гель (не содержащий масла). Для сравнения также был приготовлен водный желатиновый гель с использованием бычьего желатина типа В, 260 Bloom, 15 6,67 мас.% в воде. Массу превращали в гель при температуре 4°С в течение ночи в цилиндрах и полностью уравнивали до комнатной температуры перед измерениями текстуры.

Проводили измерения крупномасштабной деформации, как описано в контексте настоящего документа. Результаты, полученные для композиций на основе агара (не содержащих масла и содержащих 40 мас.% масла), представлены на Фиг. 7, а результаты, полученные для желатиновых гелей, показаны на Фиг. 8. Они также представлены в Таблице 9.

Таблица 9

	Агаровый гель – не содержит масла	Агаровая гелеобразная эмульсия – 40 мас.% масла	Желатиновый гель
Разрушающее усилие (г)	1734 ± 25	734 ± 21	1460 ± 139
Разрушающая деформация	29,3 ± 0,3	30 ± 1	73 ± 1
Градиент (г/мм)	196 ± 3	80 ± 2	9,4 ± 0
Модуль Юнга (кПа)	215 ± 4	88 ± 2	10,3 ± 0,3

25 Модуль Юнга агаровых гелей, содержащих 40 мас.% масла, становится более сопоставимым с модулем Юнга желатиновых гелей, по сравнению с гелями, не содержащими масла. Общая максимальная прочность геля в присутствии масла

снижается, но при этом демонстрируется идентичное сохранение структуры при крупномасштабной деформации (относительно большее, чем в отсутствие масла, хотя сахарные спирты сами по себе в значительной степени способствуют сохранению структуры при высоких деформациях).

- 5 Желатиновые гели, как правило, разрушаются при значительно большем механическом воздействии и демонстрируют хорошую устойчивость при высокой деформации, сравнимой с деформацией при разжевывании. Именно сохранение структуры при деформациях выше например, 40% делает агаровые гелеобразные композиции, содержащие масло и макромолекулярные поверхностно-активные вещества, в соответствии с изобретением более сопоставимыми с желатином.
- 10

- Для эмульсий на основе агара с различным содержанием масла также был определен размер капель. Эмульсии слегка флокулировали после разбавления водой, поэтому перед определением размера капель для дефлокулирования в них добавляли SDS (англ. sodium dodecyl sulphate – додецилсульфат натрия). Перед измерением успешное дефлокулирование подтверждали с помощью оптической микроскопии. Размеры капель эмульсий приведены в Таблице 10.
- 15

Таблица 10

	D [4;3]	D [3;2]	Dx (10)	Dx (50)	Dx (90)
Боб, 30 мас.% масла, первоначально	13,5	5,16	2,99	11,5	25,2
Боб, 35 мас.% масла, первоначально	11,8	4,5	2,36	9,07	18,7
Боб, 40 мас.% масла, первоначально	8,92	4,23	2,71	7,57	15,1
Боб, 40 мас.% масла через 3 ч при 55°C	9,78	4,46	3,03	7,95	17,2
Боб, 40 мас.% масла через 20 ч при 55°C	16,8	6,43	4,25	13,6	33,8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, представляющая собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу, содержащую гелеобразующий агент, представляющий собой агар, где указанная эмульсия стабилизирована поверхностно-активным веществом, представляющим собой белок растительного происхождения, полисахарид растительного происхождения или их производное.

2. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 1, где указанное поверхностно-активное вещество представляет собой белок растительного происхождения или его производное.

3. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 2, где указанный белок получен из растения семейства бобовых, предпочтительно, из гороха или боба.

4. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 3, где указанный белок представляет собой белок конских бобов или белок соевых бобов.

5. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 1, где указанное поверхностно-активное вещество представляет собой полисахарид растительного происхождения или его производное.

6. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 5, где указанное поверхностно-активное вещество представляет собой гидрофобно модифицированный полисахарид.

7. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 5 или п. 6, где указанное поверхностно-активное вещество представляет собой целлюлозу или производное целлюлозы, крахмал или производное крахмала, или альгинат пропиленгликоля.

8. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, содержащая агар в концентрации примерно от 0,1 до 5 мас.% в расчете на общую массу эмульсии.

9. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно содержит глицерин.

10. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где указанная водная фаза составляет от 50 до 95 мас.%, предпочтительно, от 55 до 90 мас.%, например, от 60 до 85 мас.%, от 70 до 85 мас.% или от 75 до 80 мас.%, эмульсии.

11. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где водная фаза дополнительно содержит один или более объемообразующих агентов, например, сахарных спиртов или сахаров.

12. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 11, где указанные объемообразующие агенты присутствуют в концентрации от 45 до 70 мас.%, предпочтительно, от 50 до 65 мас.%, например, от 55 до 60 мас.%, в расчете на водную фазу.

13. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, имеющая масляную фазу, содержащую один или более физиологически переносимых липидов, полученных из рапсового масла, подсолнечного масла, кукурузного масла, оливкового масла, кунжутного масла, пальмоядрового масла, кокосового масла, орехового масла, масла водорослей или конопляного масла.

14. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, имеющая масляную фазу, составляющую от 5 до 50 мас.%, предпочтительно, от 10 до 45 мас.%, например, от 15 до 40 мас.%, от 15 до 30 мас.% или от 20 до 25 мас.%, эмульсии.

15. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически активный агент.

16. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно содержит по меньшей мере один нутрицевтически активный агент.

17. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 16, где указанный нутрицевтически активный агент представляет собой витамин или минерал.

18. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, которая представлена в единичной дозированной форме.

19. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 18, где указанная единичная дозированная форма не имеет покрытия.

20. Упаковка, включающая воздухонепроницаемое и светонепроницаемое отделение, содержащее одну единицу дозы гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по п. 18 или п. 19.

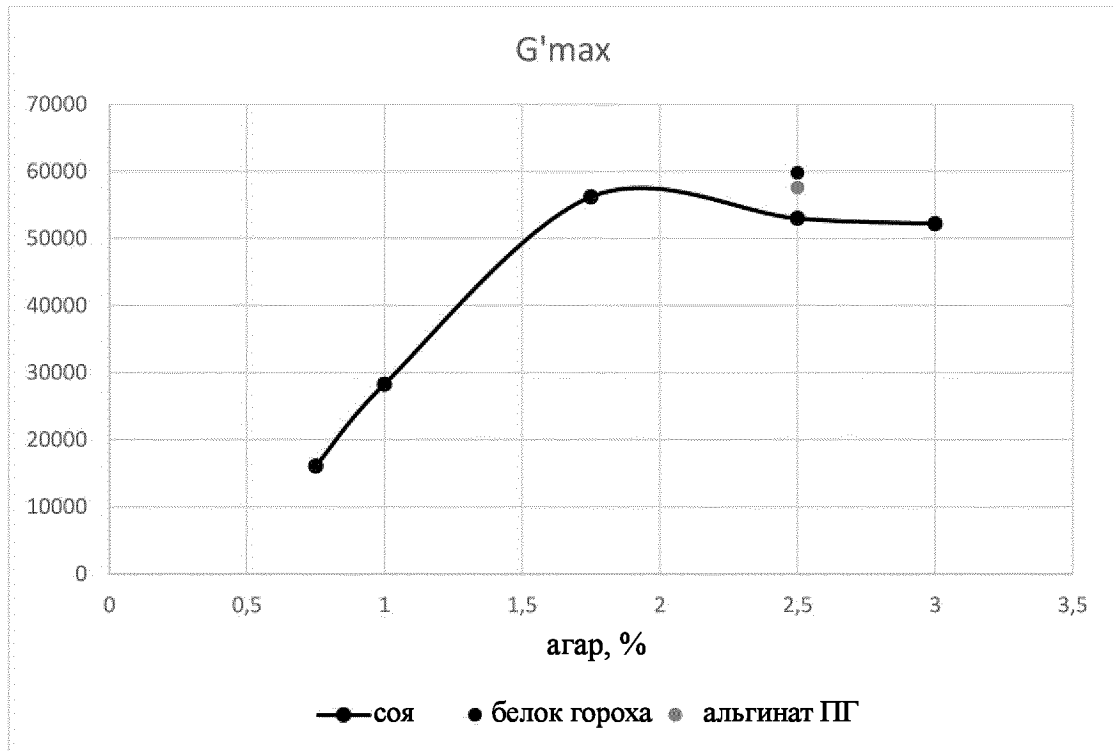
21. Упаковка по п. 20, представляющая собой блистерную упаковку, выполненную из материала, не покрытого средством для устранения прилипания.

22. Способ получения перорально вводимой гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 19, включающий следующие стадии, на которых: формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически переносимых липидов; формируют водную фазу, содержащую гелеобразующий агент, представляющий собой агар; объединяют указанные масляную и водную фазы с образованием эмульсии типа “масло в воде” в присутствии поверхностно-активного вещества, представляющего собой белок растительного происхождения, полисахарид растительного происхождения или их производное; и обеспечивают возможность превращения указанной эмульсии в гель.

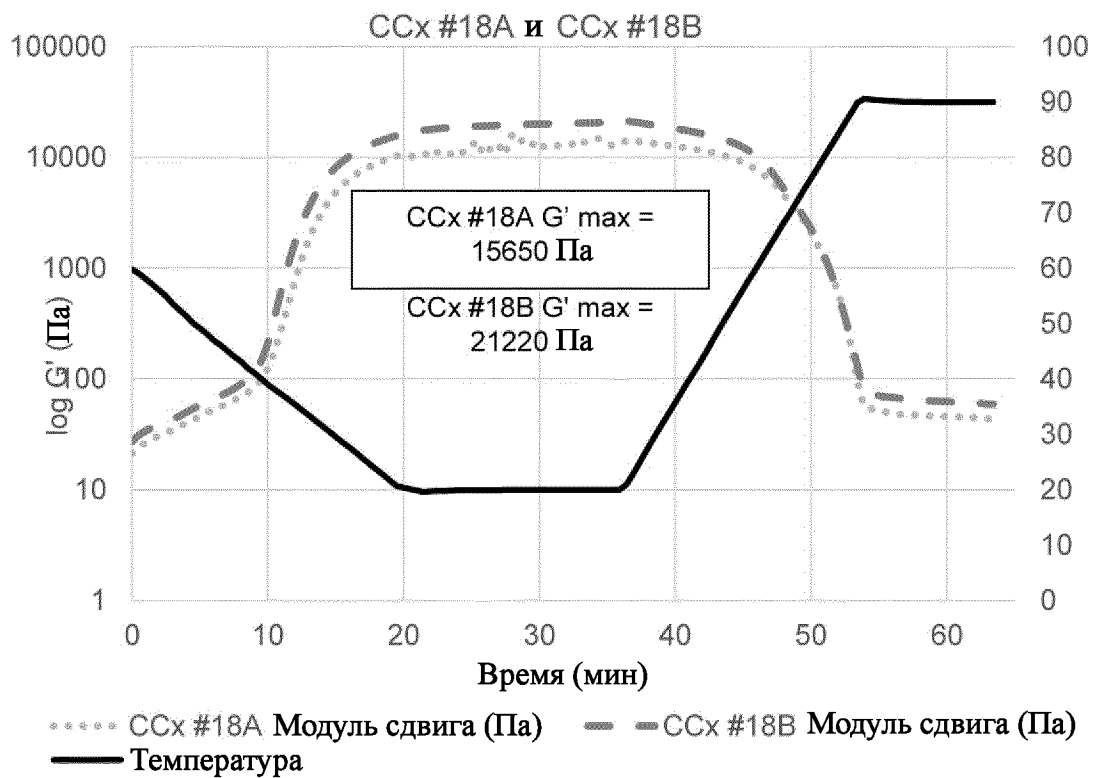
23. Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 19 для перорального применения в качестве лекарственного средства или для перорального применения при лечении.

24. Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 19, содержащая по меньшей мере один фармацевтически активный компонент, для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на лечение указанным фармацевтически активным компонентом.

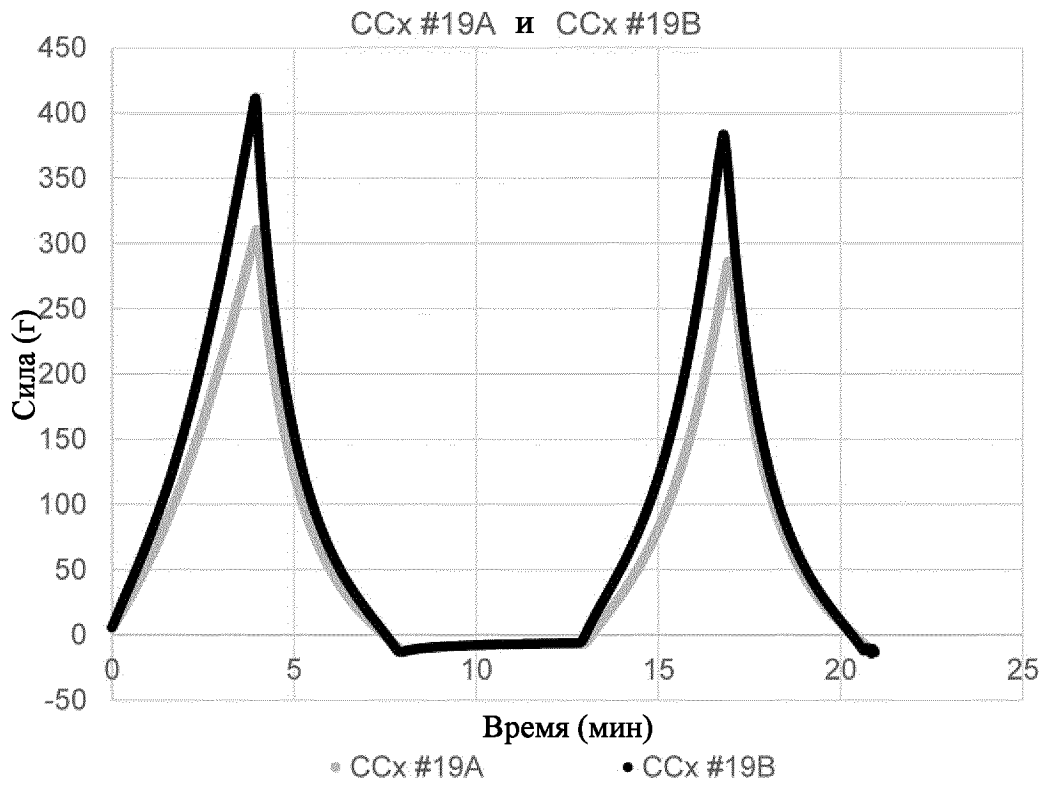
25. Применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 19 в качестве нутрицевтического средства.



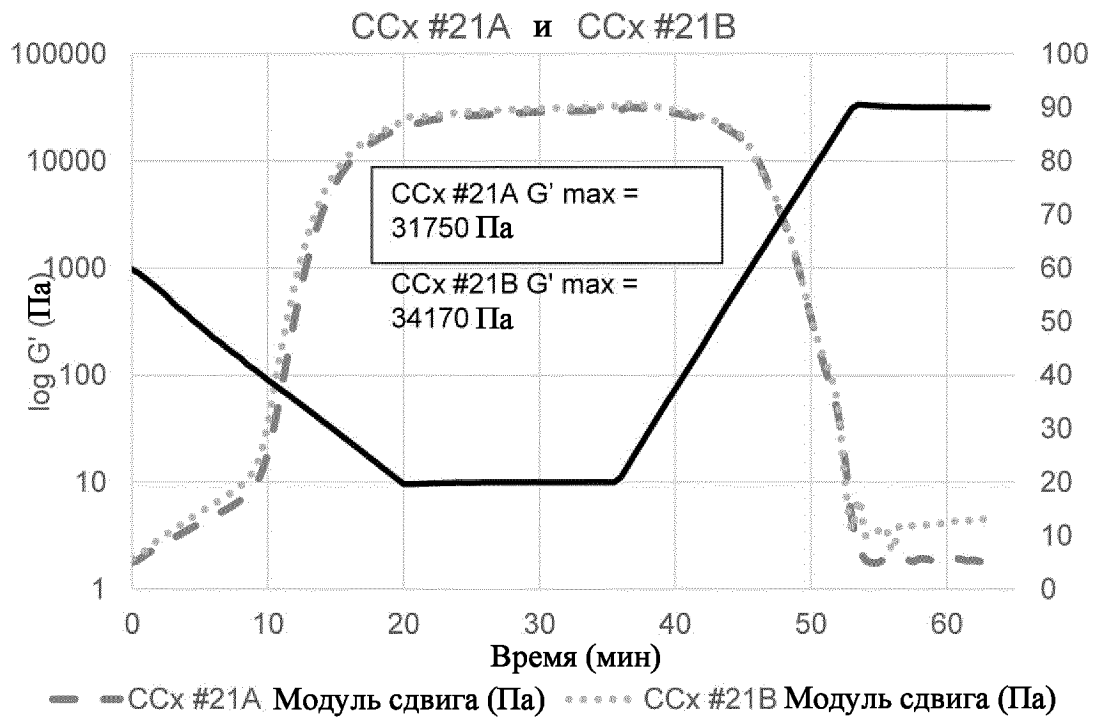
ФИГ. 1



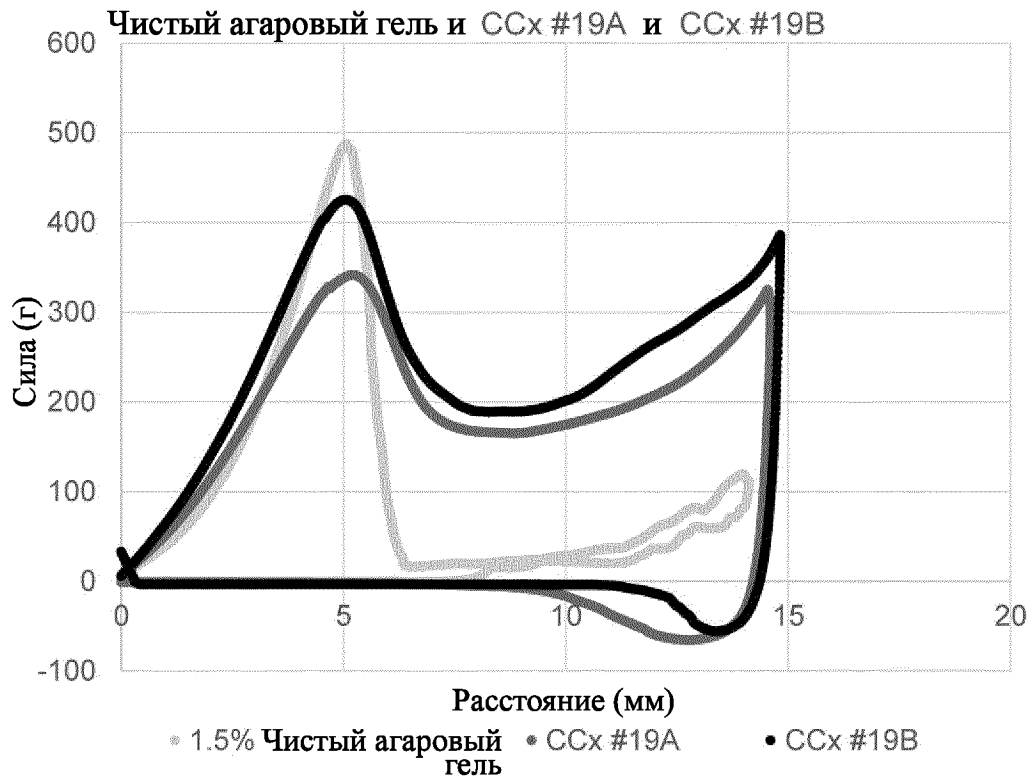
ФИГ. 2



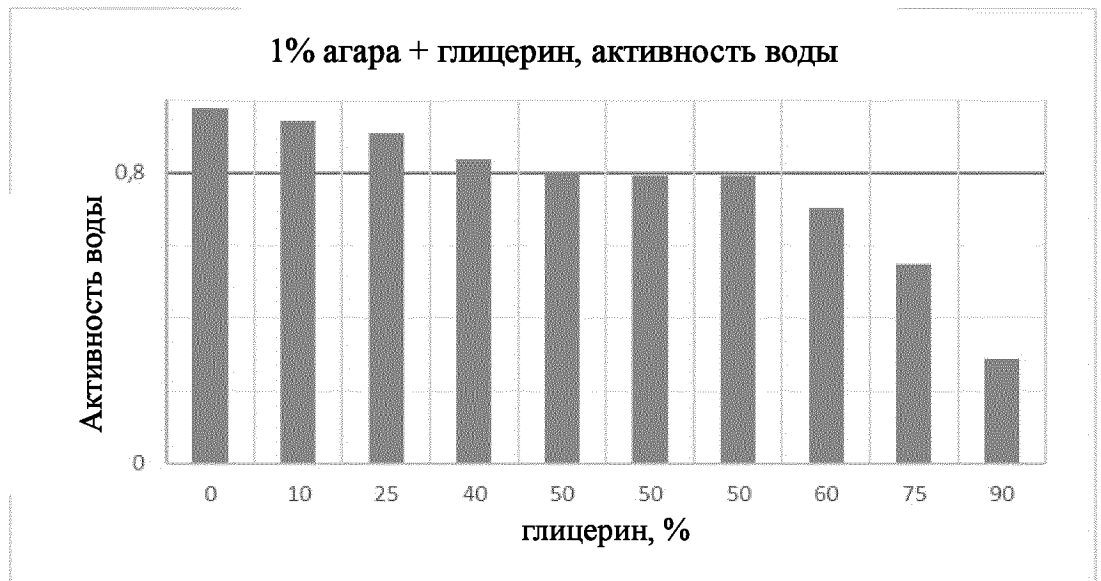
ФИГ. 3



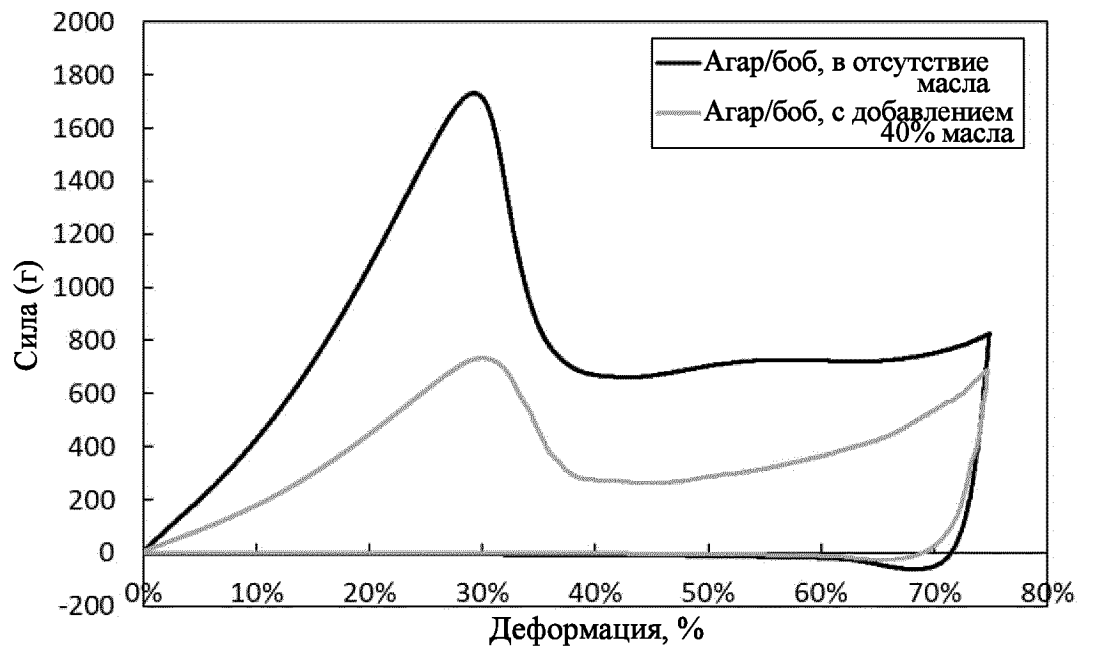
ФИГ. 4



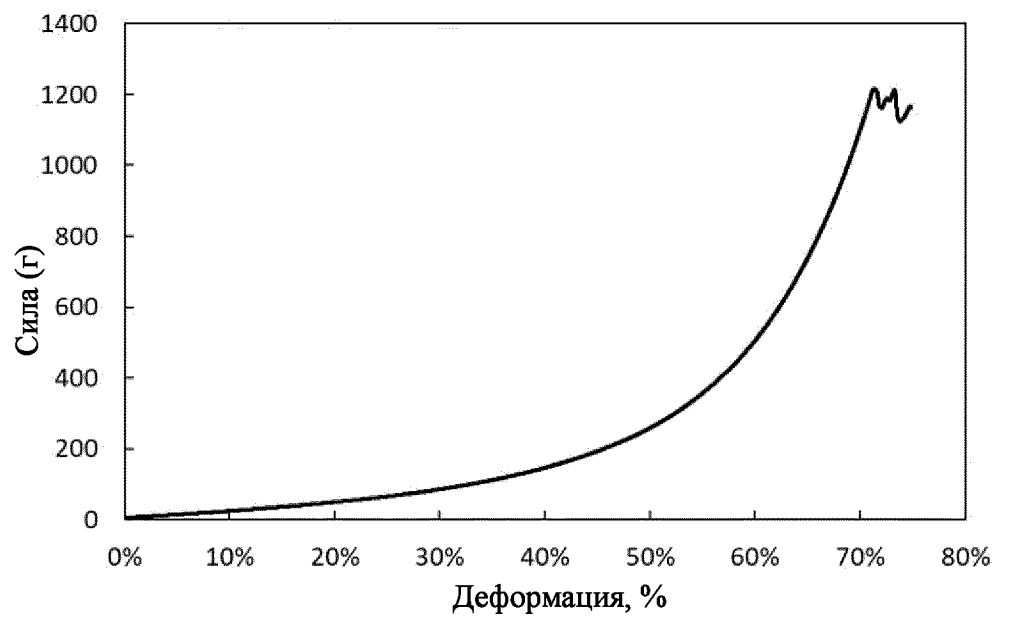
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8