

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL/EP 3090729 T3**

(12)

## Tłumaczenie patentu europejskiego

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:

**2007.01.25 16171445.6**

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:

**2023.06.07 Europejski Biuletyn Patentowy 2023/23  
EP 3090729 B1**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu:

**2016.11.09 Europejski Biuletyn Patentowy 2016/45**

(45) Data publikacji o złożeniu tłumaczenia patentu:

**2023.10.30 Wiadomości Urzędu Patentowego 2023/44**

(51) MKP:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/44** (2017.01)

**A61K 47/42** (2017.01)

**A23L 29/281** (2016.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A23G 4/06** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A23L 33/115** (2016.01)

**A61P 3/02** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

(30) Pierwszeństwo:

**2006.01.25 GB 0601498**

(73) Uprawniony:

**Vitux Group AS, Oslo, NO**

(72) Twórca(-y):

**INGVILD HAUG, Oslo, NO**

**KURT INGAR DRAGET, Oslo, NO**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Andrzej Witek, Wrocław, PL**

(54) Tytuł:

**Emulsja**

## Opis

**[0001]** Niniejszy wynalazek dotyczy kompozycji do podawania doustnego w postaci emulsji do żucia, zawierających fizjologicznie tolerowane oleje będące estrami nienasyconych kwasów tłuszczowych.

**[0002]** Stosowane tu określenie oleje będące estrami nienasyconych kwasów tłuszczowych dotyczy glicerydów i fosfolipidów acylowych, tj. związków zawierających łańcuch boczny nienasyconego kwasu tłuszczowego połączony grupą estrową z resztą „alkoholową” (np. polioliową). Takie związki są w diecie ważnym źródłem kwasów tłuszczowych, w szczególności wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), a dokładniej niezbędnych kwasów tłuszczowych. Mogą one również służyć jako źródła substytutów diety niezbędnych kwasów tłuszczowych, np. sprzężonego kwasu linolowego (CLA), który można stosować w przypadku diety zmniejszającej masę ciała. Szczególnie ważne kwasy tłuszczowe obejmują kwasy  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 i  $\omega$ -9, takie jak kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). Inne kwasy tłuszczowe stosowane powszechnie w nutraceutykach i środkach farmaceutycznych obejmują kwas arachidonowy (AA), kwas alfa-linolenowy (ALA), sprzężony kwas linolenowy (CLN), kwas dihomogamma-linolenowy (DGLA) i kwas gamma-linolenowy (GLA). Takie kwasy tłuszczowe będą zazwyczaj zawierać od 12 do 26 atomów węgla, najczęściej od 16 do 22 atomów węgla oraz będą zawierać nasycony lub mono- lub wielo-etylenowo nienasycony łańcuch węglowodorowy.

**[0003]** Typowe źródła takich olejów będących estrami nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie obejmują lipidy, takie jak ze zwierząt, z ryb, triglicerydy i fosfolipidy z roślin lub z mikroorganizmów, w szczególności triglicerydy. Można jednak stosować również mono lub diglicerydy, podobnie jak inne estry, np. niższe estry alkilowe (np. C<sub>1-6</sub> alkilowe, przykładowo etylowe), jak również wolne kwasy tłuszczowe lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole i woski z estrów kwasów tłuszczowych. Szczególnie ważnymi źródłami są oleje z ryb, w szczególności oleje z tłustych ryb, takie jak olej z wątroby dorsza i olej z wątroby halibuta, ponieważ są one bogate w kwasy tłuszczowe  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 i  $\omega$ -9.

**[0004]** Jednakże każdy, kto w dzieciństwie dostawał resztki olejów z ryb przypomina sobie smak, odczucie w jamie ustnej i zapach, który może być okropny. Częściowo jest to z uwagi na wrażliwość oleju z ryb na utlenianie. W związku z tym oleje będące estrami kwasów tłuszczowych podaje się zazwyczaj w postaci kapsułek, zawierających ciekły olej w miękkiej otoczce żelowej. Takie otoczki kapsułek są wytwarzane zazwyczaj z żelatyny ze ssaków, typowo pochodzącej ze świń lub z bydła. W celu zapewnienia odpowiedniej dawki oleju, kapsułki są zazwyczaj raczej duże, w rzeczywistości wystarczająco duże, aby spowodować problemy związane z ich połknięciem przez osoby młode i w starszym wieku. W wyniku tego ich spożywanie często wiąże się z żuciem kapsułek i z ich rozrywaniem w jamie ustnej z uwolnieniem zawartości oleju o nieprzyjemnym smaku.

**[0005]** Istnieje zatem ciągłe zapotrzebowanie na ulepszone postaci olejów będących estrami nienasyconych kwasów tłuszczowych do podawania doustnego.

**[0006]** W dokumencie WO 2004/054539 ujawniono kompozycje lekowe zawierające rdzeń i powłoczkę na bazie zmodyfikowanych pochodnych celulozy.

**[0007]** Obecnie stwierdzono nieoczekiwanie, że zestalone emulsje do żucia estrów nienasyconych kwasów tłuszczowych pozostają w dostatecznym stopniu wolne od nieprzyjemnego zapachu i smaku.

**[0008]** Tak więc, z punktu widzenia jednego aspektu, wynalazkiem zapewniono podawaną doustnie kompozycję farmaceutyczną lub nutraceutyczną do żucia w jednostkowej postaci dawkowanej, zawierającą zestaloną emulsję typu olej w wodzie do żucia, w której faza wodna jest żelowana i w której faza olejowa zawiera fizjologicznie tolerowany ester nienasyconego kwasu tłuszczowego, przy czym faza wodna zawiera ponadto środek fizjologicznie czynny lub faza olejowa zawiera ponadto fizjologicznie tolerowany materiał rozpuszczalny w lipidach, który jest fizjologicznie czynny i przy czym faza wodna zawiera środek żelujący wybrany z żelatyny i mieszanin żelatyny i polisacharydów i przy czym masa wspomnianej dawki jednostkowej wynosi od 0,25 do 3 g.

**[0009]** Określenie „do żucia” jest tu używane w jego zwykłym znaczeniu w przemyśle farmaceutycznym i nutraceutycznym. To znaczy, że kompozycja jest w postaci, która może być kruszona lub rozdrabniana w wyniku żucia.

**[0010]** Kompozycje do żucia według wynalazku mogą być środkami farmaceutycznymi, ale są korzystnie nutraceutykami.

**[0011]** Faza olejowa emulsji będzie zawierać fizjologicznie tolerowany olej estru nienasyconego kwasu tłuszczowego, jak opisano powyżej, w szczególności gliceryd acylowy lub ester etylowy kwasu tłuszczowego, a zwłaszcza trójgliceryd rybny lub roślinny. Korzystniej, zawiera olej z ryb. Oprócz takich olejów lub ich mieszanin faza olejowa w razie potrzeby może również zawierać fizjologicznie tolerowane materiały rozpuszczalne w lipidach, np. witaminy, przeciwutleniacze, środki smakowo-zapachowe, barwniki oraz inne materiały fizjologicznie czynne. W razie potrzeby faza olejowa może składać się w całości lub w części z fosfolipidu, w szczególności fosfolipidu pochodzenia morskiego (np. z ryby pelagicznej lub ze skorupiaków, np. z kryla). Faza olejowa zawiera korzystnie od 25 do 100% zalecanej dobowej dawki jednego lub większej liczby niezbędnych kwasów tłuszczowych, w szczególności EPA i/lub DHA. Zazwyczaj faza olejowa będzie stanowić od 0,05 do 5 g, korzystnie od 0,1 do 3 g, zwłaszcza od 0,2 do 2 g, szczególnie od 0,3 do 1,25 g, w szczególności od 0,4 do 0,75 g na jednostkę dawkowaną. Mówiąc alternatywnie faza olejowa stanowi od 5 do 75%mas., w szczególności od 30 do 50%mas. np. od 40 do 50%mas. jednostki dawkowanej.

**[0012]** Faza wodna emulsji zawiera wodę i fizjologicznie tolerowany środek żelujący.

**[0013]** Środek żelujący jest żelatyną lub mieszaniną żelatyny i polisacharydu. Korzystne jest zwłaszcza stosowanie żelatyn z ryb.

**[0014]** Żelatyny stosowane jako środki żelujące w kompozycji według wynalazku mogą być wytwarzane z kolagenu z dowolnego ssaka lub z kolagenu wszelkich gatunków organizmów wodnych, jednakże korzystne jest stosowanie żelatyny z ryb słonowodnych, a w szczególności z ryb zimnowodnych. Korzystne są żelatyny o zawartości kwasów iminowych od 5 do 25%mas., bardziej zwłaszcza te o zawartości kwasów iminowych od 10 do 25%mas. Żelatyny będą mieć zazwyczaj wagowo średnią masę cząsteczkową w zakresie od 10 do 250 kDa, korzystnie od 75 do 220 kDa, w szczególności od 80 do 200 kDa. Korzystne są żelatyny mające stopnie Blooma wynoszące 60-300, w szczególności 90-200. Żelatyna będzie obecna zazwyczaj w fazie wodnej, w stężeniu od 1 do 50%mas., korzystnie od 2 do 35%mas., zwłaszcza od 5 do 25%mas. W przypadku mieszanin żelatyny i polisacharydów stosunek wagowy żelatyny do polisacharydu w fazie wodnej będzie wynosić zazwyczaj od 50:1 do 5:1, korzystnie od 40:1 do 9:1, w szczególności od 20:1 do 10:1.

**[0015]** W przypadku stosowania mieszanin polisacharydów i żelatyny jako środka żelującego, korzystne jest stosowanie polisacharydów naturalnych, polisacharydów syntetycznych lub polisacharydów

pólsyntetycznych, np. polisacharydów z roślin, ryb, ssaków lądowych, alg, bakterii oraz ich pochodnych i produktów rozdrobnienia. Typowe polisacharydy morskie obejmują karageny, alginiany, agary i chitozany. Typowe polisacharydy roślinne obejmują pektyny. Typowe polisacharydy z mikroorganizmów obejmują gumy gellan i skleroglukany. Korzystne jest stosowanie polisacharydów naładowanych, np. naładowanych elektrostatycznie i/lub siarczanowanych, podobnie jak stosowanie polisacharydów morskich, w szczególności karagenów i alginianów, w szczególności karagenów. Karageny stosowane poniżej są reprezentatywnymi polisacharydowymi środkami żelującymi.

**[0016]** Rodzina karagenów, która obejmuje jota- i kappa-karageny, jest rodziną liniowych, siarczanowanych polisacharydów wytwarzanych z czerwonych alg. Powtarzającą się jednostką disacharydu w kappa-karagenie jest 4-siarczan  $\beta$ -D-galaktozy i 3,6-anhydro- $\alpha$ -D-galaktoza, podczas gdy w jota-karagenie jest to 4-siarczan  $\beta$ -D-galaktozy i 2-siarczan 3,6-anhydro- $\alpha$ -D-galaktozy. Zarówno kappa- jak i jota-karageny stosuje się do wytwarzania produktów żywnościowych. Karageny są stosowane jako środki stabilizujące, jako środki emulgujące, środki żelujące i zamienniki tłuszczu.

**[0017]** Zarówno jota-, jak i kappa-karageny tworzą zestalające się pod wpływem soli lub na zimno żele odwracalne w środowisku wodnym. Przejście typu helisa-zwój i agregacja spiral tworzy sieć żelu. Kappa-karagen zawiera miejsca wiążące wiązania się z określonymi kationami jednowartościowymi, które tworzą żel wraz ze zmniejszającymi się siłami ścinającymi i modułami sprężystości, w kolejności  $\text{Cs}^+ > \text{K}^+ \gg \text{Na}^+ > \text{Li}^+$ . Z reguły zwiększenie stężenia soli zwiększa moduł sprężystości oraz temperatury utwardzania i topnienia żelu kappa-karagenowego. Zastosowanie rozpuszczalnych w wodzie związków potasu, rubidu lub cezu, zwłaszcza związków potasu, a szczególnie związków występujących naturalnie (np. soli) jest korzystne, gdy kappa-karagen stosuje się zgodnie z wynalazkiem, np. w stężeniach do 100 mM, bardziej zwłaszcza do 50 mM. Stwierdzono również zależne od soli przejście konformacyjne dla jota-karagenu. Wiadomo również, że cząsteczki ulegają przejściu typu helisa-zwój z silną stabilizacją helisy w obecności kationów wielowartościowych, takich jak  $\text{Ca}^{2+}$ . Zastosowanie rozpuszczalnych w wodzie związków wapnia, strontu, baru, żelaza lub glinu, w szczególności związków wapnia, a zwłaszcza związków występujących naturalnie (np. soli) jest korzystne w przypadku stosowania jota-karagenu zgodnie z wynalazkiem, np. w stężeniach do 100 mM.

**[0018]** Polisacharydowe środki żelujące stosowane zgodnie z wynalazkiem będą zazwyczaj mieć wagowo średnie masy cząsteczkowe od 5 kDa do 2 MDa, korzystnie od 10 kDa do 1 MDa, najkorzystniej od 100 kDa do 900 kDa, zwłaszcza od 400 do 800 kDa. Są one stosowane zazwyczaj w stężeniach od 0,01 do 5%mas., korzystnie od 0,1 do 1,5%mas., zwłaszcza od 0,2 do 1%mas. w fazie wodnej. W przypadku gdy jedno lub wielowartościowe kationy, zazwyczaj jony metali z grupy 1 lub z grupy 2, są zawarte w fazie wodnej, to będą one zazwyczaj w stężeniach w zakresie od 2,5 do 100 mM, zwłaszcza od 5 do 50 mM.

**[0019]** Oprócz środka żelującego i wody oraz dowolnego wymaganego środka inicjującego żelowanie, w fazie wodnej mogą być obecne inne materiały fizjologicznie tolerowane, np. środki emulgujące, środki stabilizujące emulsję, modyfikatory wartości pH, modyfikatory lepkości, środki słodzące, wypełniacze, witaminy (np. witamina C, tiamina, ryboflawina, niacyna, witamina B6, witamina B12, kwas foliowy, kwas pantotenowy), minerały, aromaty, środki smakowo-zapachowe, barwniki, środki fizjologicznie czynne. Jest szczególnie korzystne, aby przeciwutleniacz lipofilowy, np. witamina E, był zawarty w fazie olejowej. Innymi witaminami, które mogą być obecne w fazie olejowej, są witamina A, witamina D i witamina K. Takie kolejne składniki są szeroko stosowane w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym i nutraceutycznym.

Szczególnie korzystne jest zastosowanie pochodnych celulozy (np. hydroksymetylopropylocelulozy) jako środków stabilizujących emulsję.

**[0020]** Wartość pH fazy wodnej emulsji mieści się korzystnie w zakresie od 2 do 9, zwłaszcza od 3 do 7,5.

**[0021]** Faza wodna ma korzystnie temperaturę żelowania w zakresie od 10 do 30°C, korzystniej od 15 do 28°C i temperaturę topnienia w zakresie od 20 do 80°C, korzystniej od 24 do 60°C, w szczególności od 28 do 50°C.

**[0022]** W przypadku gdy środek słodzący znajduje się w fazie wodnej, to wybiera się go zazwyczaj spośród naturalnych środków słodzących, takich jak sacharoza, fruktoza, glukoza, zredukowana glukoza, maltoza, ksylitol, maltitol, sorbitol, mannitol, laktitol, izomalt, erytrytol, poliglicytol, poliglucytol i glicerol oraz spośród sztucznych środków słodzących, takich jak aspartam, acesulfam-K, neotam, sacharyna, sukraloza. Korzystne jest stosowanie środków słodzących niepowodujących próchnicy.

**[0023]** Emulsja ma korzystnie zawartość oleju od 1 do 90%mas., w szczególności od 5 do 80%mas., bardziej zwłaszcza od 20 do 75%mas. Jednakże po zemułgowaniu i żelowaniu emulsja może być suszona, w celu zmniejszenia zawartości wody, np. do od 0,01 do 50%mas., korzystnie od 0,1 do 40%mas., w szczególności od 0,5 do 30%mas. Jednakże szczególnie korzystne jest, gdy faza wodna nawet po każdym etapie suszenia będzie stanowić co najmniej 10%mas., korzystniej co najmniej 20%mas., w szczególności co najmniej 30%mas., zwłaszcza co najmniej 40%mas. „pozostałości” emulsji. W przypadku gdy emulsja jest suszona, np. przez liofilizację, to nieciągly charakter fazy olejowej jest zachowany nawet, jeżeli zawartość wody w pozostałości emulsji może być wyjątkowo niska. Jednakże, na ogół, w przypadku stosowania wysuszonej, żelowanej emulsji korzystne jest, aby wciąż zawierała ona ciągłą fazę sieci żelowej, np. wykrywalną za pomocą mikroskopii elektronowej.

**[0024]** Przykłady fizjologicznie czynnych środków, które mogą być zawarte w kapsułkach według wynalazku, obejmują przykładowo środki przeciwbólowe (np. paracetamol i kwas acetylosalicylowy) oraz leki przeciwhistaminowe.

**[0025]** Całkowita masa jednostki dawkowej wynosi od 0,25 do 3 g, w szczególności od 0,5 do 2,5 g, bardziej zwłaszcza od 0,75 do 2 g.

**[0026]** Z punktu widzenia kolejnego aspektu, wynalazkiem zapewniono kompozycję, jak tutaj opisano, do zastosowania w sposobie leczenia człowieka przez podawanie doustne, przy czym kompozycja zawiera skuteczną ilość środka fizjologicznie czynnego lub fizjologicznie tolerowanego materiału rozpuszczalnego w lipidach. Sposób może być zatem zazwyczaj sposobem leczenia choroby lub dolegliwości (np. bólu), sposobem suplementacji odżywczej (np. za pomocą triglicerydu) lub sposobem zmniejszenia masy ciała.

**[0027]** Wytwarzanie emulsji można przeprowadzić technikami konwencjonalnymi; jednakże korzystne jest emulgowanie w atmosferze gazu nieutleniającego, np. azotu. Podobnie składniki emulsji są korzystnie odgazowane przed emulgowaniem, a postępowanie się i pakowanie zestalonej emulsji prowadzi się korzystnie w atmosferze takiego gazu.

**[0028]** Jednostki dawkowe emulsji mogą być wytwarzane przykładowo przez formowanie, wytłaczanie lub cięcie. W przypadku stosowania przez osoby dorosłe, jednostki dawkowe są korzystnie w postaci tabletek lub pastylek do ssania; jednakże, w przypadku stosowania u dzieci, mogą one być przedstawiane dogodnie w postaci przyjaznej dla dzieci, np. kształtów geometrycznych, takich jak pręty, taśmy i rurki lub kształtów zwierzęcia, lalki lub pojazdu, przykładowo w kształcie popularnego bohatera kreskówki.

**[0029]** Jest szczególnie korzystne, aby kompozycje według wynalazku zawierały środek smakowo-zapachowy cytrusowy (np. olejek pomarańczowy lub cytrynowy) w celu zamaskowania jakiegokolwiek

pozostałego smaku oleju podczas żucia. Jest również szczególnie korzystne, aby kompozycje według wynalazku zawierały ksylitol, np. od 0,5 do 50%mas., korzystnie od 1 do 40%mas., np. od 15 do 40%mas., w celu zamaskowania zarówno smaku, jak i odczucia w jamie ustnej. Mogą one znajdować się w fazie wodnej lub w fazie olejowej (np. jako emulsja typu woda w oleju w wodzie) lub w obydwu fazach; jednakże włączenie ich do fazy wodnej będzie na ogół wystarczające.

**[0030]** Jednostki dawkowane kompozycji według wynalazku są korzystnie pakowane oddzielnie do hermetycznych pojemników, np. do szczelnie zamkniętego opakowania lub korzystniej do blistra w opakowaniu blistrowym. Z punktu widzenia kolejnego aspektu, wynalazkiem zapewniono opakowanie zawierające hermetyczną przegrodę zawierającą jedną jednostkę dawkowaną kompozycji według wynalazku.

**[0031]** Opakowania według wynalazku są korzystnie w postaci opakowań blistrowych, zawierających co najmniej dwie jednostki dawkowane, np. od 2 do 100, korzystnie od 6 do 30. Opakowanie blistrowe, które jest dobrze znane, obejmuje zazwyczaj arkusz podstawowy z tworzywa sztucznego, który ma uformowane wgniecenia lub tacki, w których umieszcza się produkt do zapakowania. Opakowanie jest zazwyczaj szczelnie zamknięte przy pomocy folii, na ogół metalowej lub laminatu metal/tworzywo sztuczne, na ogół przez zgrzanie powierzchni pomiędzy wgnieceniami lub tackami.

**[0032]** Opakowania według wynalazku są korzystnie napełniane w atmosferze gazu nieutleniającego (np. azotu) lub są przepłukiwane takim gazem przed szczelnym zamknięciem.

**[0033]** Wynalazek zostanie teraz dalej opisany w odniesieniu do poniższych nieograniczających Przykładów. Przykłady 1-7, 9 i 10 nie stanowią części wynalazku.

### **Przykład 1**

#### **Emulsja do żucia**

##### **[0034] Faza wodna:**

Żelatyna: 10%mas.

Sorbitol: 50%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

Woda: do 100%mas.

**[0035]** Do wody dodaje się żelatynę i pozostawia do spęcznienia na 30 min. Następnie roztwór żelatyny ogrzewa się do 60°C podczas ciągłego mieszania przez 45 min. Następnie do roztworu dodaje się sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min. Następnie podczas mieszania dodaje się środek smakowo-zapachowy i barwnik. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Do tego roztworu dodaje się 0,02%mas. lecytyny.

**[0036]** Olej morski (np. dostępny w handlu olej z wątroby ryb) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0037]** Olej morski i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 45-50°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 30 min w 22°C. Rdzenie suszy się w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 15%mas.

**Przykład 2****Kształty emulsji do żucia**

[0038] Wytwarza się emulsję jak w Przykładzie 1 i napełnia nią formę w kształcie zwierzęcia za pomocą strzykawki. Następnie ukształtowane elementy zamyka się szczelnie w opakowaniu blistrowym.

**Przykład 3****Emulsja do żucia****[0039] Faza wodna:**

Żelatyna: 10%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

50% kwas cytrynowy: 1%mas.

Woda: do 100%mas.

[0040] Do wody dodaje się żelatynę i pozostawia do spęcznienia na 30 min. Następnie roztwór żelatyny ogrzewa się do 60°C podczas ciągłego mieszania przez 45 min. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min. Następnie podczas mieszania dodaje się kwas, środek smakowo-zapachowy i barwnik. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

[0041] Olej morski (np. dostępny w handlu olej z wątroby ryb) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

[0042] Olej morski i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 45-50°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 60 min w 22°C. Rdzenie suszy się w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

**Przykład 4****Emulsja do żucia****[0043] Faza wodna:**

Żelatyna: 10%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

50% kwas cytrynowy: 1%mas.

Woda: do 100%mas.

[0044] Do wody dodaje się żelatynę i pozostawia do spęcznienia na 30 min. Następnie roztwór żelatyny ogrzewa się do 60°C podczas ciągłego mieszania przez 45 min. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol

i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min. Następnie podczas mieszania dodaje się kwas, środek smakowo-zapachowy i barwnik. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

**[0045]** Olej morski (np. dostępny w handlu olej Ybarra) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0046]** Olej i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 45-50°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 60 min w 22°C. Rdzenie suszy się w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

### **Przykład 5**

#### **Emulsja do żucia**

##### **[0047] Faza wodna:**

Żelatyna: 10%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

50% kwas cytrynowy: 1%mas.

Woda: do 100%mas.

**[0048]** Do wody dodaje się żelatynę i pozostawia do spęcznienia na 30 min. Następnie roztwór żelatyny ogrzewa się do 60°C podczas ciągłego mieszania przez 45 min. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min. Następnie podczas mieszania dodaje się kwas, środek smakowo-zapachowy i barwnik. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

**[0049]** Olej rzepakowy (Landlord REMA 1000) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0050]** Olej i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 45-50°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 60 minut w 22°C. Rdzenie suszy się w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

### **Przykład 6**

#### **Emulsja do żucia**

##### **[0051] Faza wodna:**

Żelatyna z ryb: 10%mas.

Kappa-karagen: 0,5%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

Woda: do 100%mas.

**[0052]** Do wody dodaje się kappa-karagen i żelatynę z ryb i pozostawia do spęcznienia na 30 min. Następnie mieszaninę ogrzewa się do 90°C podczas ciągłego mieszania przez 45 min. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min w 70°C. Następnie podczas mieszania dodaje się środek smakowo-zapachowy i barwnik. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

Olej morski (np. dostępny w handlu olej z wątroby ryb) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0053]** Olej morski i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 45-50°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 12 godzin w 4°C. Rdzenie suszy się w temperaturze pokojowej w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

### **Przykład 7**

#### **Emulsja do żucia**

##### **[0054] Faza wodna:**

Guma gellan: 0,5%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Woda: do 100%mas.

roztwór CaCl<sub>2</sub>: 15 mM w fazie wodnej

**[0055]** Do wody dodaje się gumę gellan i mieszaninę ogrzewa się następnie do 95°C podczas ciągłego mieszania przez 30 min. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min w 70°C. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

Olej morski (np. dostępny w handlu olej z wątroby ryb) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0056]** Olej morski i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 60°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, dodaje się CaCl<sub>2</sub> do stężenia końcowego 15 mM i wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 180 min w 4°C. Rdzenie suszy się w temperaturze pokojowej w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

**Przykład 8****Emulsja do żucia****[0057] Faza wodna:**

Żelatyna: 7,5%

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

50% kwas cytrynowy: 1%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

Woda: do 100%mas.

Paracetamol: 125 mg/1,5 g emulsji

**[0058]** Do wody dodaje się żelatynę i pozostawia do spęcznienia na 30 min. Następnie roztwór żelatyny ogrzewa się do 60°C podczas ciągłego mieszania przez 45 min. Następnie do roztworu dodaje się kwas, ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min. Następnie podczas mieszania dodaje się środek smakowo-zapachowy i barwnik. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

**[0059]** Oliwę z oliwek miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0060]** Oliwę z oliwek i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 60°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, do emulsji domieszkuje się proszek paracetamolu za pomocą urządzenia Ultra Turrax i wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do żelowania na 180 min w 20°C. Rdzenie suszy się w temperaturze pokojowej w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

**Przykład 9****Emulsja do żucia****[0061] Faza wodna:**

Alginian Na: 0,5%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

Woda: do 100%mas.

GDL: 30 mM

CaCO<sub>3</sub>: 15 mM

**[0062]** Do wody dodaje się alginian i rozpuszcza się go podczas ciągłego mieszania przez 6 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min w 70°C. Roztwór ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje się do niego środek smakowo-zapachowy i barwnik. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

Olej morski (np. dostępny w handlu olej z wątroby ryb) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0063]** Olej morski i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w temperaturze pokojowej za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, dodaje się proszki  $\text{CaCO}_3$  i GDL (jeden po drugim) i miesza się je z emulsją za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Rdzenie suszy się w temperaturze pokojowej w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

### **Przykład 10**

#### **Emulsja do żucia**

##### **[0064] Faza wodna:**

Alginian Na: 0,5%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

Woda: do 100%mas.

Siarczan wapnia ( $\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ): 0,3%

Pirofosforan tetrasodowy ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ): 0,03%

**[0065]** Do wody dodaje się alginian i rozpuszcza się go podczas ciągłego mieszania przez 6 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min w 70°C. Roztwór ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje się do niego środek smakowo-zapachowy i barwnik. Otrzymany roztwór odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.

Olej morski (np. dostępny w handlu olej z wątroby ryb) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0066]** Olej morski i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w temperaturze pokojowej za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Gdy emulsja jest gładka, dodaje się proszki  $\text{CaSO}_4$  i pirofosforanu tetrasodowego (jeden po drugim) i miesza się je z emulsją za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 24 godziny w temperaturze pokojowej. Rdzenie suszy się w temperaturze pokojowej w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

### **Przykład 11**

#### **Emulsja do żucia**

##### **[0067] Faza wodna:**

Żelatyna: 10%mas.

Ksylitol: 36%mas.

Sorbitol: 14%mas.

Środek smakowo-zapachowy cytrynowy: 0,15%mas.

Barwnik żółty: 0,1%mas.

50% kwas cytrynowy: 1%mas.

Woda: do 100%mas.

Witamina C (kwas askorbinowy): 10 g

**[0068]** Do wody dodaje się żelatynę i pozostawia do spęcznienia na 30 min. Następnie roztwór żelatyny ogrzewa się do 70°C podczas ciągłego mieszania przez 45 min. Następnie do roztworu dodaje się ksylitol i sorbitol i pozostawia się go do rozpuszczenia się podczas mieszania przez 30-60 min. Następnie podczas mieszania dodaje się kwas, środek smakowo-zapachowy i barwnik. Temperaturę obniża się do 50°C i do roztworu dodaje się proszek witaminy C. Roztwór miesza się przez 30 min, po czym mieszanie zatrzymuje się i roztwór pozostawia się na 30 min.

Olej morski (np. dostępny w handlu olej z wątroby ryb) miesza się z 0,15%mas. środka smakowo-zapachowego cytrynowego.

**[0069]** Olej morski i roztwór wodny emulguje się w stosunku wagowym 1:2 w 40-45°C za pomocą urządzenia Ultra Turrax. Otrzymaną emulsję odgazowuje się pod próżnią w celu usunięcia pęcherzyków powietrza. Gdy emulsja jest gładka, wytwarza się miękkie rdzenie przez formowanie i pozostawia się je do zżelowania na 60 min w 22°C. Rdzenie suszy się w celu zmniejszenia zawartości wody do w przybliżeniu 10%mas.

### **Przykład 12**

#### **Opakowania blistrowe**

**[0070]** Rdzenie z emulsji z Przykładów 1, 2 i 4 do 11 umieszcza się na tackach opakowania blistrowego z tworzywa sztucznego, z którymi zgrzewa się szczelnie laminat z folii z tworzywa sztucznego/metalu.

### **Przykład 13**

#### **Paski do żucia**

**[0071]** Przed zestaleniem emulsje z Przykładów 1, 2 i 4 do 12 wyłacza się z uzyskaniem pasków, które następnie zamyka się szczelnie w oddzielnych opakowaniach z laminatu z folii z tworzywa sztucznego/metalu.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Podawana doustnie kompozycja farmaceutyczna lub nutraceutyczna do żucia, w jednostkowej postaci dawkowanej, zawierająca zestaloną emulsję typu olej w wodzie do żucia, w której faza wodna jest zżelowania i w której faza olejowa zawiera fizjologicznie tolerowany ester nienasyconego kwasu tłuszczowego, przy czym faza wodna zawiera ponadto środek fizjologicznie czynny lub faza olejowa zawiera ponadto fizjologicznie tolerowany materiał rozpuszczalny w lipidach, który jest fizjologicznie czynny i przy czym faza wodna zawiera środek żelujący wybrany z żelatyny i mieszanin żelatyny i polisacharydów i przy czym masa wspomnianej dawki jednostkowej wynosi od 0,25 do 3 g.
2. Kompozycja według zastrz. 1, w której środek fizjologicznie czynny lub fizjologicznie tolerowany materiał rozpuszczalny w lipidach jest środkiem przeciwbólowym lub przeciwhistaminowym.
3. Kompozycja według zastrz. 2, w której środek fizjologicznie czynny lub fizjologicznie tolerowany materiał rozpuszczalny w lipidach jest środkiem przeciwbólowym i ten środek przeciwbólowy to paracetamol lub kwas acetylosalicylowy.
4. Kompozycja według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 3, w której ester kwasu tłuszczowego jest tolerowanym fizjologicznie trójglicerydem.
5. Kompozycja według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 3, w której jako ester kwasu tłuszczowego jest użyty olej z ryb.
6. Kompozycja według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 5, w której faza wodna zawiera żelatynę i karagen.
7. Kompozycja według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 6, zawierająca co najmniej 1%mas. ksylitolu.
8. Kompozycja według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 7, zawierająca środek smakowo-zapachowy cytrynowy.
9. Kompozycja według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 8, w kształcie zwierzęcia, lalki, pojazdu, pręta, taśmy i rurki.
10. Opakowanie zawierające hermetyczną przegrodę zawierającą jedną jednostkę dawkowaną kompozycji, jak zastrzeżono w którymkolwiek z zastrz. od 1 do 9, korzystnie, przy czym opakowanie jest w postaci opakowania blistrowego.
11. Kompozycja według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 7, do zastosowania w sposobie leczenia człowieka przez podawanie doustne, przy czym kompozycja zawiera skuteczną ilość środka fizjologicznie czynnego lub fizjologicznie tolerowanego materiału rozpuszczalnego w lipidach.
12. Kompozycja do zastosowania według zastrz. 11, w której środek fizjologicznie czynny lub fizjologicznie tolerowany materiał rozpuszczalny w lipidach jest środkiem przeciwbólowym.
13. Zastosowanie środka fizjologicznie czynnego lub fizjologicznie tolerowanego materiału rozpuszczalnego w lipidach do przygotowania leku do leczenia człowieka przez podawanie doustne, przy czym lek jest w postaci kompozycji według któregośkolwiek z zastrz. od 1 do 9, która zawiera skuteczną ilość środka fizjologicznie czynnego lub fizjologicznie tolerowanego materiału rozpuszczalnego w lipidach.

**14.** Zastosowanie według zastrz. 13, przy czym środek fizjologicznie czynny lub fizjologicznie tolerowany materiał rozpuszczalny w lipidach jest środkiem przeciwbólowym.

**DOKUMENTY WYMIENIONE W OPISIE**

*Lista wymienionych przez zgłaszającego dokumentów została dołączona wyłącznie dla informacji czytającego i nie jest częścią europejskiego dokumentu patentowego. Została zestawiona z największą starannością, Europejski Urząd Patentowy nie bierze jednak żadnej odpowiedzialności za ewentualne błędy lub braki.*

**Dokumenty patentowe wymienione w opisie:**

- WO 2004054539 A [0006]