



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107599** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**A23K 1/00**  
**A23K 1/16** (2006.01)  
**A23K 1/175** (2006.01)  
**A23L 1/03** (2006.01)  
**A23L 1/302** (2006.01)  
**A23L 1/304** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/18** (2006.01)  
**A61K 31/593** (2006.01)  
**A61K 31/592** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61K 36/185** (2006.01)  
**A61K 33/06** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2013 00751</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Тантауї Ельарак Хадіжа (BE), Броуз Гай (BE), Лерюїт Одрі (BE)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>24.06.2011</b>	(73) Власник(и):	<b>ПРЕЙОН С.А., Rue Joseph Wauters 144, B-4480 Engis, Belgium (BE)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>26.01.2015</b>	(74) Представник:	<b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>PCT/EP2010/059014</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 99/27912 A1, 10.06.1999 US 2006/008533 A1, 12.01.2006 WO 03/059358 A1, 24.07.2003 DE 19710054 A1, 17.09.1998 US 5268174 A, 07.12.1993</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>24.06.2010</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.02.2013, Бюл.№ 4</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>26.01.2015, Бюл.№ 2</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2011/060618, 24.06.2011</b>		

## (54) СТАБІЛІЗОВАНА АКТИВНА СПОЛУКА

### (57) Реферат:

Винахід стосується твердої композиції, що включає носій, що являє собою кальцію фосфат з розчинністю у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі, і речовину, яка може бути адсорбована, адсорбовану на ньому, що включає щонайменше один активний компонент і його

UA 107599 C2

гідрофобний стабілізатор, де зазначений активний компонент розчинний у гідрофобному стабілізаторі, а гідрофобний стабілізатор включає одну або декілька  $C_{3-22}$  жирних кислот або їх складноефірні або гліцеридні похідні, або їх суміш. Винахід також стосується способу одержання вказаної композиції, її застосування, композиції харчового продукту та фармацевтичної композиції.

## Галузь техніки

[0001] Даний винахід стосується головним чином галузі твердих композицій, що включають речовину, яка може бути адсорбована, адсорбовану на носії. Зокрема, даний винахід стосується композицій, які включають один або декілька компонентів, адсорбованих на носії та

5 придатних для харчування і/або корисних для здоров'я людей або тварин.

## ОПИС ВІДОМОГО РІВНЯ ТЕХНІКИ

[0002] Препарати, які включають активну сполуку, широко використовуються в їжі людей і тварин, косметичних або фармацевтичних композиціях. Активні сполуки можуть бути вітамінами, додатковими поживними речовинами, парфумерними маслами, ферментами або

10 білками.

[0003] Як правило, такі активні сполуки розчиняють або диспергують у рідкому розчиннику і таким чином отриманим розчином покривають частинки матеріалів або інкапсулюють на матриці з метою сприяти їх введенню в харчовий продукт або їх біоасиміляції. Усі препарати мають загальну проблему забезпечення відповідної активної сполуки в складі, який може бути

15 промислово вироблений. У рівні техніки розкриті різні способи одержання композиції, яка включає активні сполуки.

[0004] Документ US 4389419 розкриває спосіб інкапсулювання масел і розчинні в маслі речовини в мікрокапсулах. Спочатку формують емульсію, яка містить безперервну фазу, що включає водний розчин альгілату лужного металу та нерозчинного в спирті наповнювача, та

20 олеофільну речовину. Документ US 2003/0170324 розкриває масляну композицію, що включає інгредієнти, розчинені в маслі. Також розкрита попередньо змішана композиція, яка подається, що включає мікроінкапсульоване масло і щонайменше одну харчову добавку.

[0005] Документ US 5820903 розкриває покращені поживні йогуртові продукти, які містять сіль кальцію фосфату. Вміст кальцію в продукті збільшують додаванням солі кальцію фосфату, і вона знаходиться в діапазоні від 500 до 1500 мг на 170 г йогурту.

25 [0006] Документ WO98/40085 розкриває препарат, який містить активний компонент (наприклад, вітамін D<sub>3</sub>) і трикальційфосфат. Вітаміни, такі як вітамін D або його метаболіти, отримали великий інтерес. Дійсно, вітамін D відомий як той, що має великий вплив на контроль кісткового метаболізму, імунну систему, нервові дегенеративні захворювання. Загалом, вираз

30 "вітамін D" стосується вітаміну D<sub>2</sub> і вітаміну D<sub>3</sub> і їх похідних. Організм людини може продукувати тільки D<sub>3</sub> вітаміни або кальцифероли за допомогою дії ультрафіолетового випромінювання сонячного світла на шкіру. Вітамін D<sub>3</sub>, який продукується в шкірі, зв'язується з так званім білком зв'язування вітаміну D, який транспортує його в печінку, де він перетворюється в 25-гідроксивітамін D<sub>3</sub> за допомогою 25-гідроксилювання. Препарати, які містять інгредієнти з вітаміном D, були отримані раніше. Вітамін D, як і більшість вітамінів, і багато активних сполук в основному мають обмежений час існування, як правило, коротший, ніж харчові або

35 фармацевтичні препарати, у які їх вводять. До того ж, важко однорідно диспергувати малі кількості активної сполуки на носій.

[0007] Документ US2006/0008533 розкриває стабілізацію активних сполук змішуванням їх зі стабілізатором і покриваючим матеріалом. Отриманий препарат адсорбують на носії з діоксиду кремнію. Документ GB 405791 розкриває спосіб виробництва харчових допоміжних речовин для

40 великої рогатої худоби, який полягає в абсорбції риб'ячого жиру кальцію карбонатом.

[0008] Препарати, відомі в даному рівні техніки, однак, дають незадовільні результати в плані стабільності активних компонентів із плином часу, які можуть окиснюватися або ізомеризуватися протягом декількох днів. Отже, існує потреба в препаратах, придатних для простого й однорідного додавання навіть невеликих кількостей активних сполук до композиції, такої як харчові або фармацевтичні препарати, і додаткового збільшення стабільності зазначених активних сполук простим і економічно вигідним шляхом. Даний винахід призначений забезпечити композицію, яка задовольняє зазначену вище потребу та долає розглянуті вище

50 недоліки рівня техніки.

## КОРОТКИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

[0009] Метою даного винаходу являється забезпечення композиції, у якій активний компонент стабілізований. Метою даного винаходу являється забезпечення стабільної композиції, яка перешкоджає окисненню активного компонента. Іншою метою даного винаходу являється забезпечення композиції, у результаті чого ефективна кількість активного компонента

55 поставляється однорідно. Іншою метою даного винаходу являється збільшення дисперсності активного компонента в композиції. Зокрема, іншою метою даного винаходу являється забезпечення композиції, яка збагачена кальцієм. Зокрема, іншою метою даного винаходу являється забезпечення композиції, яка стабілізує похідні вітаміну D.

[0010] Згідно з першим аспектом даний винахід забезпечує стабільну тверду композицію, яка включає перший носій і речовину, яка може бути адсорбована, адсорбовану на ньому, причому зазначена речовина, яка може бути адсорбована, включає щонайменше один активний компонент і його гідрофобний стабілізатор, де зазначений перший носій представляє собою кальцію фосфат або його похідні, що мають розчинність у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі. Зазначений гідрофобний стабілізатор збільшує дисперсність активного компонента в композиції та, якщо правильно підібраний, може сприяти збільшенню стабільності активного компонента, наприклад, шляхом запобігання його окисненню. Зазначений перший носій на основі кальцію фосфату забезпечує разом з речовиною, яка може бути адсорбована, несподіване збільшення стабільності активної сполуки. Зазначений носій і/або зазначений гідрофобний стабілізатор можуть збільшувати стабільність активного компонента.

[0011] Згідно з другим аспектом даний винахід забезпечує спосіб одержання стабільної твердої композиції, що включає етапи, на яких:

- диспергують щонайменше один активний компонент у гідрофобному стабілізаторі для формування речовини, яка може бути адсорбована,

- приводять у контакт зазначену речовину, яка може бути адсорбована, з першим носієм і адсорбують перше на першому носії, причому зазначений перший носій, який являється кальцію фосфатом або його похідними, має розчинність у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі,

- гомогенізують композицію, отриману на попередньому етапі, для формування стабільної твердої композиції.

[0012] Згідно з третім аспектом даний винахід забезпечує застосування композиції за даним винаходом в якості інгредієнта харчового продукту в харчовому продукті для людей або тварин.

[0013] Згідно з четвертим аспектом даний винахід забезпечує застосування композиції за даним винаходом у фармацевтичному препараті.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0014] На Фіг. 1 представлена зміна протягом періоду дев'ять тижнів ефективної кількості вітаміну D<sub>3</sub> (вираженої в мкг/мл), виділеної з композиції даного винаходу, для різних концентрацій в активному компоненті.

[0015] На Фіг. 2 представлена зміна протягом періоду один місяць процентного співвідношення вітаміну D<sub>3</sub> (або вихід вітаміну D<sub>3</sub>), виділеного з композицій, які включають різні носії та масло *Nigella sativa* або оливкове масло в якості гідрофобного стабілізатора.

[0016] На Фіг. 3 представлена зміна протягом періоду часу вісім місяців процентного співвідношення вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного з композицій, що включають різні носії.

[0017] На Фіг. 4 представлена зміна протягом періоду сім тижнів кількості вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного з речовини, яка може бути адсорбована та яка включає вітамін D<sub>3</sub>, диспергованої в маслі *Nigella sativa* (крива A) і в лляному маслі (крива B).

[0018] На Фіг. 5 представлена зміна протягом періоду часу вісім місяців процентного співвідношення вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного з композицій, які містять нейтральне масло і масло, яке містить антиоксиданти.

[0019] На Фіг. 6 представлена стійкість до окиснення вітаміну D<sub>3</sub>, розчиненого в різних гідрофобних стабілізаторах.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0020] Даний винахід забезпечує стабільну збагачену кальцієм композицію, яка включає активний компонент(и), яка збільшує стабільність у часі зазначеного активного компонента(ів). Отже, даний винахід стосується стабільної твердої композиції, яка включає перший носій і речовину, яка може бути адсорбована, адсорбовану на ньому, причому зазначена речовина, яка може бути адсорбована, включає щонайменше один активний компонент і його гідрофобний стабілізатор. Згідно з даним винаходом зазначений носій представляє собою кальцію фосфат або його похідні з розчинністю у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі. Кімнатну температуру приймають як 25 °C. Зазначений перший носій збільшує стабільність активного компонента як показано в прикладах нижче. Стабільність, забезпечена кальцію фосфатом, який має розчинність у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі, була несподівана щодо низького або помірного стабілізуючого ефекту інших відомих носіїв, таких як кальцію карбонат або діоксид кремнію.

[0021] Вираз кальцію фосфат стосується мінералів, які включають іони кальцію (Ca<sup>2+</sup>) разом з ортофосфатами (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>), метафосфатами (P<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>3-</sup>) або пірофосфатами (P<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>4-</sup>) й іноді з іонами водню або гідроксид-іонами. У переважному варіанті здійснення кальцію фосфат може бути дикальцію фосфатом або трикальцію фосфатом. Префікси "ди-" і "три-" означають, що два або три атоми водню у фосфорній кислоті, відповідно, заміщені атомом кальцію.

[0022] У переважному варіанті здійснення кальцію фосфат може бути трикальцію фосфатом. Вираз "трикальцію фосфат" або "ТСР" стосується трьохосновного кальцію фосфату  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  і також включає апатит, кальцію ортофосфат, третинний кальцію фосфат, карбонатапатит або їх суміш. Звичайний мінерал апатит має формулу  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , де X представляє собою F, Cl, OH,  $\text{CO}_3$  або їх суміш. Гідрокиапатит стосується сполуки формули  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , де X представляє собою гідроксид. Фторапатит стосується сполуки формули  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , де X представляє собою фторид. Карбонатапатит стосується сполуки формули  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$ , де X представляє собою  $(\text{CO}_3)_{1/2}$ .

[0023] У переважному варіанті здійснення кальцію фосфат може бути обраний з групи, яка включає трьохосновний кальцію фосфат, гідрокиапатит, фторапатит і карбонатапатит або їх суміш.

[0024] Зазначений перший носій може бути кальцію фосфатом з молярним співвідношенням Ca/P у діапазоні 0,95-2,0. Співвідношення Ca/P кальцію фосфату може впливати на стабільність активного компонента. Вибір конкретного кальцію фосфату може залежати від активного компонента, який необхідно адсорбувати на ньому. Переважно молярне співвідношення Ca/P кальцію фосфату може бути в діапазоні 1,5-2,0. Більш переважно молярне співвідношення Ca/P кальцію фосфату може бути в діапазоні 1,5-1,75, найбільш переважно молярне співвідношення Ca/P може бути в діапазоні від 1,6-1,7.

[0025] У переважному варіанті здійснення кальцію фосфат може мати вміст води менше ніж 3,0 %, переважно менше ніж 1,0 %, більш переважно менше ніж 0,5 %.

[0026] Як зазначено вище, композиція даного винаходу включає перший носій і речовину, яка може бути адсорбована. Вираз "речовина, яка може бути адсорбована", як використовується в даному винаході, стосується речовини або композиції, яка адсорбована або повинна бути адсорбована на поверхні або носії. У переважному варіанті здійснення вагове співвідношення між першим носієм і речовиною, яка може бути адсорбована, варіює від 200:1 до 2:1, переважно від 100:1 до 4:1.

[0027] Речовина, яка може бути адсорбована, даного винаходу включає гідрофобний стабілізатор і щонайменше один активний компонент. Отже, зазначена речовина, яка може бути адсорбована, може включати більше ніж один активний компонент і, таким чином, композиція даного винаходу може включати більше ніж один активний компонент. Вираз "гідрофобний стабілізатор" стосується одного гідрофобного стабілізатора або суміші, що включає більше ніж один гідрофобний стабілізатор, як описано в даному документі.

[0028] Вагове співвідношення між зазначеним щонайменше одним активним компонентом і зазначеним гідрофобним стабілізатором в речовині, яка може бути адсорбована, може варіювати від 1:2 до 1:100, переважно від 1:10 до 1:40.

[0029] Придатним активним компонентом може бути будь-який активний компонент, який придатний для споживання або корисний для здоров'я людей або тварин. Активний компонент може бути розчинним у маслі і переважно розчинним у гідрофобному стабілізаторі. Зазначений щонайменше один активний компонент може бути обраний з групи, що включає вітаміни, парфумерні масла, смакоароматичні речовини, каротиноїди, ксантофіли, антиоксиданти, ненасичені жирні кислоти, розчинні в маслі ферменти і розчинні в маслі білки. Активні компоненти розглядаються як розчинні в маслі, як тільки їх розчинність у воді при кімнатній температурі (25 °C) падає нижче 1 ваг. %.

[0030] Вираз "парфумерні масла" стосується природних або синтетичних запашних речовин або їх суміші. Природні запашні речовини можуть бути екстрактами квітів (лілія, лаванда, троянди, жасмин, неролі, іланг-іланг), стебел і листя (герань, пачулі, петигрен), фруктів (аніс, коріандр, кумен, яловець), шкірки фруктів (бергамот, лимони, апельсини), коренів (мускатний горіх, ангеліка, селера, кардамон, костус, ірис, айр), деревини (соснова деревина, деревина сандалового дерева, гваякове дерево, деревина кедра, палісандрове дерево), запашних трав і злакових трав (полинь, лемонграсс, шавлія, чебрець), хвої та гілок (ялина, ялиця, сосна, гірська сосна), смол і живиці (гальбанум, елемі, бензоїн, мирра, ладан, опопонакс). До того ж використовують необроблені речовини тваринного походження, наприклад, цибет і кастореум. Звичайні синтетичні запашні речовини можуть бути продуктами типу складних ефірів, простих ефірів, альдегідів, кетонів, спиртів і вуглеводнів. Запашні речовини типу складного ефіру можуть бути, наприклад, бензилацетатом, феноксіетилізобутиратом, п-трет-бутилциклогексилацетатом, ліналілацетатом, диметилбензилкарбонілацетатом, фенілетилацетатом, ліналілбензоатом, бензилформіатом, етилметилфенілгліцинатом, алілциклогексилпропіонатом, стиралілпропіонатом і бензилсаліцилатом. Прості ефіри можуть включати, наприклад, бензилетиловий ефір, альдегіди, наприклад, лінійні алканали, що включають 8-18 вуглеців, цитраль, цитронелаль, цитронелілоксиацетальдегід,

цикламенальдегід, гідроксицитронелаль, ліліаль і бурженаль, кетони, наприклад, іонони, [альфа]-ізометиліони та метилцедрилкетон, спирти яких включають анетол, цитронелол, евгенол, ізоевгенол, гераніол, ліналоол, фенілетиловий спирт і терпінеол; вуглеводні головним чином можуть включати терпени та живицю. Однак, перевагу віддають використанню сумішей різних запашних речовин, які разом утворюють привабливу ноту аромату. Ефірні масла з меншою летючістю, які звичайно застосовують у якості смакоароматичних компонентів, також придатні в якості парфумерних масел, наприклад, шавлієвого масла, ромашкового масла, гвоздикowego масла, масла лимонної м'яти, м'ятного масла, масла з листя коричневого дерева, масла з липового цвіту, ялівцевого масла, ветиверного масла, масла олібанума, масла гальбанума, масла *labolanum* і лавандинового масла. Переважно застосовують, окремо або в сумішах, бергамотове масло, дигідромирценол, ліліаль, ліраль, цитронелол, фенілетиловий спирт, [альфа]-гексилкоричний альдегід, гераніол, бензилацетон, цикламенальдегід, ліналоол, *boisambrene forte*, амброксан, індол, гедіон, санделіс, лимонне масло, мандаринове масло, апельсинове масло, аліламільгліколят, цикловерталь, лавандове масло, масло шавлії мускатної, бета-дамаскон, геранієве масло бурбон, циклогексилсаліцилат, *vertofix coeur*, *iso-E-super*, *Fixolide NP*, *Evernyl*, *iraldein gamma*, фенілоцтову кислоту, геранілацетат, бензилацетат, розеноксид, *romilat*, *irotyl* і *Floramat*.

[0031] Вираз "каротиноїди і ксантофіли" відноситься до, але не обмежений, лікопену, [бета]-каротину, [альфа]-каротину, астаксантину, складних ефірів астаксантину, кантаксантину, цитранаксантину, бета-апо-8'-каротинової кислоти етилового складного ефіру, бета-апо-8'-каротинового альдегіду, лютеїну й складних ефірів лютеїну, зеаксантину та складних ефірів зеаксантину, [бета]-криптоксантину й складних ефірів [бета]-криптоксантину, капсантину та складних ефірів капсантину, капсорубіну та складних ефірів капсорубіну, біксину, складних ефірів біксину і їх похідних, норбіксину, складних ефірів норбіксину і їх похідних, кроцетину, складних ефірів кроцетину і їх похідних, або їх сумішей.

[0032] Вираз "ненасичені жирні кислоти" відноситься до, але не обмежений, сполук загальної формули  $\text{RCO}_2\text{H}$ , де R представляє собою  $\text{C}_{3-22}$  лінійний, нерозгалужений вуглеводневий радикал, що включає щонайменше один подвійний зв'язок. Вираз " $\text{C}_{3-22}$  вуглеводневий радикал" означає, що вуглеводневий радикал має 3-22 атомів вуглецю. Вираз "ненасичені жирні кислоти" включає солі та складні ефіри відповідних кислот, зокрема, солі лужних металів і солі лужноземельних металів і  $\text{C}_{1-4}$ алкілові складні ефіри. Вираз "алкілові складні ефіри" стосується вуглеводневого радикалу з 1-4 атомами вуглецю. Наприклад,  $\text{C}_{1-4}$ алкілові складні ефіри можуть бути метилом, етилом, н-пропілом, ізопропілом, н-бутилом, ізобутилом, втор-бутилом і трет-бутилом. Ненасичені жирні кислоти мають один, два, три, чотири, п'ять або шість подвійних зв'язків в ацильному радикалі. Особливо придатними ненасиченими жирними кислотами можуть бути жирні кислоти [омега]-3, [омега]-6 і [омега]-9. Приклади жирних кислот [омега]-3 представляють собою [альфа]-ліноленову кислоту, олеїнову кислоту, пальмітолеїнову кислоту та мірістолеїнову кислоту, жирних кислот [омега]-6 - ліноленову кислоту, [гама]-ліноленову кислоту та арахідонову кислоту, і жирних кислот [омега]-9 - олеїнову кислоту, ерукову кислоту та нервову кислоту.

[0033] Вираз "смакоароматична речовина" стосується природних і синтетичних смакових ароматизуючих речовин. Смакоароматичною речовиною може бути, але без обмеження, диацетил, ізоамілацетат, бензальдегід, коричний альдегід, етилпропіонат, метилантранілат, лимонен, [[етил-(E, Z)-2,4-декадієноат]], алілгексаноат, етилмальтол, етилванілін, метилсаліцилат.

[0034] Вираз "антиоксидант" стосується сполуки, здатної сповільнювати або перешкоджати окисненню інших молекул.

[0035] Вираз "розчинні в маслі ферменти або білки" стосується природних або синтетичних ферментів або білків, які розчинні в маслі, або ферментів або білків, які заміщені так, щоб розчинятися в маслі. Вираз включає розчинні в маслі кофермент і кофактор.

[0036] Вираз "вітаміни" стосується вітамінів, таких як вітамін А, вітамін D, вітамін Е, філохінон (вітамін  $\text{K}_1$ ) і менахінон (вітамін  $\text{K}_2$ ). Вітамін А відноситься до, але без обмеження, всіх ретиноїдів, які якісно показують біологічну активність повністю-транс-ретинолу, а також його складних ефірів, таких як ацетат вітаміну А, пропіонат вітаміну А, пальмітат вітаміну А та інші складні ефіри або похідні вітаміну А. Вираз "вітамін Е" відноситься до, але без обмеження, всіх похідних токолу і токотриєнолу, які кількісно показують біологічну активність  $\alpha$ -токоферолу. Вони включають  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -токоферол, а також  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -токотриєнол і відповідні діастереоізомери. Вираз "вітамін D" відноситься до, але без обмеження, вітаміну  $\text{D}_2$  (ергокальциферол), вітаміну  $\text{D}_3$  (холекальциферол) і їх похідних і їх метаболітів.

[0037] У переважному варіанті здійснення зазначений щонайменше один активний компонент може бути обраний з групи, яка включає вітаміни, парфумерні масла, смакоароматичні речовини, каротиноїди, ксантофіли, антиоксиданти та ненасичені жирні кислоти. Багато комбінацій активного компонента можна передбачити. Даний винахід було експериментально оцінено відносно похідних вітаміну D, таких як вітамін D<sub>3</sub>, але не обмежено ними.

[0038] У більш переважному варіанті здійснення зазначений щонайменше один активний компонент може включати щонайменше вітамін. Переважно, зазначений щонайменше один активний компонент може включати щонайменше похідну вітаміну D. Більш переважно зазначений щонайменше один активний компонент може включати щонайменше вітамін D<sub>3</sub> або його похідні. Альтернативно, зазначений щонайменше один активний компонент може бути вітаміном D<sub>3</sub> або його похідними.

[0039] Гідрофобний стабілізатор, придатний для даного винаходу, може включати одну або декілька C<sub>3-22</sub> жирних кислот або їх складноефірні або гліцеридні похідні, або їх суміш. Вираз "C<sub>3-22</sub> жирна кислота" означає алкіл з 3-22 атомами вуглецю. Похідні складного ефіру можуть бути алкільним радикалом з 1-4 атомами вуглецю. Вираз гліцерид включає три-, ди-, моногліцерид і фосфоацилгліцерин. Зазначений гідрофобний стабілізатор може стабілізувати зазначений щонайменше один активний компонент. Наприклад, гідрофобний стабілізатор може перешкоджати окисненню щонайменше одного активного компонента. Гідрофобний стабілізатор представляє собою рідку сполуку або композицію, придатні для стабілізації щонайменше одного активного компонента. Переважно гідрофобний стабілізатор може бути маслом.

[0040] У переважному варіанті здійснення зазначений гідрофобний стабілізатор може додатково включати один або декілька антиоксидантів. Протиокиснювальна здатність гідрофобного стабілізатора може бути виражена вмістом поліфенолів або токоферолу в зазначеному гідрофобному стабілізаторі. Наприклад, гідрофобний стабілізатор може мати вміст антиоксиданту, виражений як вміст поліфенолів у гідрофобному стабілізаторі щонайменше 1 мг галієвої кислоти на кг гідрофобного стабілізатора; переважно вміст антиоксиданту може бути щонайменше 10 мг галієвої кислоти на кг гідрофобного стабілізатора. Вміст поліфенолів визначали згідно зі способом Фоліна-Чикальтеу, звичайно використовуваним в даній галузі техніки. Вміст антиоксиданту в гідрофобному стабілізаторі може також покращувати стабільність композиції.

[0041] У переважному варіанті здійснення зазначений гідрофобний стабілізатор може бути маслом. Зазначене масло може включати щонайменше 20 ваг. % C<sub>10-22</sub> жирних кислот або їх складноефірних або гліцеридних похідних. Гідрофобний стабілізатор може бути маслом, яке включає ненасичені жирні кислоти або їх складноефірні або гліцеридні похідні. Вираз "ненасичений" означає, що жирні кислоти можуть мати один або декілька подвійних або потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків вздовж вуглеводного ланцюга. Отже, вираз "ненасичені жирні кислоти або їх складноефірні або гліцеридні похідні" включає поліненасичені жирні кислоти або їх складноефірні або гліцеридні похідні. Переважно зазначений гідрофобний стабілізатор може бути маслом, яке включає щонайменше 55 ваг. % ненасичених жирних кислот або їх складноефірних або гліцеридних похідних. Композиція гідрофобного стабілізатора може також покращувати стабільність активного компонента.

[0042] Гідрофобний стабілізатор може бути, наприклад, але без обмеження, сафлоровим маслом, маслом виноградних кісточок, маслом з насіння маку, соняшниковим маслом, конопельним маслом, маслом *Nigella sativa*, кукурудзяним маслом, маслом пшеничних зародків, бавовняним маслом, соєвим маслом, горіховим маслом, оливковим маслом, маслом аргана, маслом сої, маслом каноли або кунжутним маслом.

[0043] Зокрема, гідрофобний стабілізатор може бути маслом *Nigella sativa*. Останнє представляє собою масло, яке містить щонайменше 40 ваг. % лінолевої кислоти та щонайменше 15 ваг. % олеїнової кислоти або їх складноефірних або гліцеридних похідних. Масло *Nigella sativa* має вміст антиоксидантів щонайменше 230 мг галієвої кислоти на кг масла.

[0044] Згідно з другим аспектом даний винахід забезпечує спосіб одержання стабільної твердої композиції, що включає етапи, на яких:

- диспергують щонайменше один активний компонент у гідрофобному стабілізаторі для формування речовини, яка може бути адсорбована,

- приводять у контакт зазначену речовину, яка може бути адсорбована, з першим носієм і адсорбують перше на першому носії, причому зазначений перший носій, який являється кальцію фосфатом або його похідними, має розчинність у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі,

■ гомогенізують композицію, отриману на попередньому етапі, для формування стабільної твердої композиції.

[0045] Вираз "гомогенізація" означає перемішування до однорідності. Переважно зазначений перший носій може бути дикальцію фосфатом або трикальцію фосфатом. Більш переважно перший носій може бути трикальцію фосфатом, як визначено вище. Найбільше переважно зазначений перший носій може бути обраний з групи, яка включає трьохосновний кальцію фосфат, гідроксиапатит, фторапатит і карбонатапатит або їх суміш.

[0046] В іншому переважному варіанті здійснення зазначений перший носій може бути кальцію фосфатом з молярним співвідношенням Ca/P у діапазоні від 0,95 до 2,0. Переважно молярне співвідношення Ca/P кальцію фосфату може варіювати від 1,5 до 2,0. Більш переважно молярне співвідношення Ca/P кальцію фосфату може варіювати від 1,5 до 1,75, найбільш переважно молярне співвідношення Ca/P може варіювати від 1,6 до 1,7.

[0047] В іншому переважному варіанті здійснення кальцію фосфат може мати вміст води менше ніж 3,0 %, переважно менше ніж 1,0 %, більш переважно менше ніж 0,5 %.

[0048] У способі даного винаходу щонайменше один активний компонент диспергують у гідрофобному стабілізаторі для формування речовини, яка може бути адсорбована, згідно з даним винаходом. Альтернативно, один або декілька активних компонентів можуть бути дисперговані в одному або декількох гідрофобних стабілізаторах для формування речовини, яка може бути адсорбована, за даним винаходом. Більше ніж один активний компонент може бути забезпечений у способі та диспергований у зазначеному гідрофобному стабілізаторі одночасно або ні. У способі даного винаходу вагове співвідношення між зазначеним щонайменше одним активним компонентом і зазначеним гідрофобним стабілізатором в речовині, яка може бути адсорбована, може варіювати від 1:2 до 1:100, переважно від 1:10 до 1:40.

[0049] Придатний активний компонент, застосовуваний у способі даного винаходу, може бути активними компонентами, які придатні для споживання або корисні для здоров'я людей або тварин. Активний компонент може бути розчинним у маслі і переважно розчинний у гідрофобному стабілізаторі. Зазначений активний компонент може бути обраний з групи, яка включає вітаміни, парфумерні масла, смакоароматичні речовини, каротиноїди, ксантофіли, антиоксиданти, ненасичені жирні кислоти, розчинні в маслі ферменти і розчинні в маслі білки, як визначено вище. Зазначені активні компоненти розглядають як такі, які розчинні в маслі, як тільки їх розчинність у воді при кімнатній температурі (25 °C) падає нижче 1 ваг. %. Переважно зазначений щонайменше один активний компонент може бути обраний з групи, яка включає вітаміни, парфумерні масла, смакоароматичні речовини, каротиноїди, ксантофіли, антиоксиданти і ненасичені жирні кислоти. У переважному варіанті здійснення зазначений щонайменше один активний компонент, застосовуваний у даному способі, визначений вище відносно композиції даного винаходу.

[0050] У способі даного винаходу зазначений гідрофобний стабілізатор може включати одну або декілька C<sub>3-22</sub> жирних кислот або їх складноефірні або гліцеридні похідні, або їх суміш. Складноефірні похідні можуть бути алкілом з 1-4 атомами вуглецю. Вираз гліцерид включає три-, ди-, моногліцерид і фосфоацилгліцерин. У переважному варіанті здійснення зазначений гідрофобний стабілізатор може додатково включати один або декілька антиоксидантів. Переважно зазначений гідрофобний стабілізатор може бути маслом, яке включає щонайменше 20 ваг. % C<sub>10-22</sub> жирних кислот або їх складноефірних або гліцеридних похідних. Гідрофобний стабілізатор може бути маслом, яке включає ненасичені жирні кислоти або їх складноефірні або гліцеридні похідні. У переважному варіанті здійснення гідрофобний стабілізатор може бути маслом, яке включає щонайменше 55 ваг. % ненасичених жирних кислот або їх складноефірних або гліцеридних похідних.

[0051] Отже, гідрофобний стабілізатор може бути, наприклад, але без обмеження, сафлоровим маслом, маслом з виноградних кісточок, маслом з насіння маку, соняшниковим маслом, конопельним маслом, маслом *Nigella sativa*, кукурудзяним маслом, маслом із пшеничних зародків, бавовняним маслом, соєвим маслом, горіховим маслом, оливковим маслом, маслом аргана, соєвим маслом, маслом з каноли або кунжутним маслом. Переважно гідрофобний стабілізатор може бути маслом *Nigella sativa*.

[0052] У переважному варіанті здійснення спосіб може додатково включати етап гомогенізації речовини, яка може бути адсорбована. Гомогенізація речовини, яка може бути адсорбована, збільшує дисперсію щонайменше одного активного компонента в гідрофобному стабілізаторі.

[0053] Коли речовина, яка може бути адсорбована, сформувалася, її приводять у контакт із і адсорбують на першому носії, як визначено вище. Вагове співвідношення між носієм і



речовиною, яка може бути адсорбована, може варіювати від 200:1 до 2:1. Переважно вагове співвідношення між носієм і речовиною, яка може бути адсорбована, може варіювати від 100:1 до 4:1. Гомогенізація композиції, отриманої після диспергування речовини, яка може бути адсорбована, на носії, дає стабільну і тверду композицію за даним винаходом.

5 [0054] Згідно з третім аспектом даний винахід забезпечує застосування композиції за даним винаходом в якості інгредієнта харчового продукту. Отже, зазначену композицію можна застосовувати, наприклад, у молочних продуктах, напоях, таких як фруктовий сік, зернових продуктах і т.п. Композицію даного винаходу можна застосовувати в якості інгредієнта харчового продукту в харчових продуктах для людей або тварин. Отже, даний винахід

10 забезпечує композицію харчових продуктів для людей або тварин, яка включає композицію даного винаходу. Як зазначено вище, зазначеним харчовим продуктом можуть бути молочні продукти, напої, зернові продукти і т.п. Молочні продукти можуть бути харчовими продуктами, отриманими з коров'ячого молока, молока буйвола, овечого, козячого, верблюжого молока, молока яка або кінського молока. Молочні продукти можуть бути, наприклад, молоком, маслом,

15 сиром, йогуртом, морозивом або холодним десертом.

[0055] Згідно з іншим аспектом даного винаходу композицію даного винаходу можна застосовувати у фармацевтичному препараті. Такий фармацевтичний препарат може додатково включати наповнювач або другий носій і будь-який додатковий компонент, добре відомий у даному рівні техніки, який традиційно додають у такі препарати. Приклади

20 наповнювачів представляють собою, але без обмеження, маніт, гідроксипропілцелюлозу, лактозу, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, желатин, крохмаль, кристалічну целюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, етилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, декстрин, лактозу, сорбіт, сахарозу, магнію силікату гідрат, каолін, осажденний кальцію карбонат, натрію хлорид, титана оксид, гуміарабік і/або ксантанову камедь. Зазначений другий носій може бути

25 органічною або неорганічною речовиною, яка придатна для перорального введення і не реагує зі сполуками, наприклад, желатин, соєвий лецитин, вуглеводні, такі як лактоза, маніт або крохмаль, стеарат магнію, тальк, целюлоза. Для перорального введення застосовують таблетки, таблетки з покриттям, капсули, суспензію або гранули або порошки, розфасовані в сашети, для застосування в суспензії.

30 [0056] Зазначений фармацевтичний препарат може бути придатним для лікування або профілактики остеопорозу або пов'язаних з дефіцитом кальцію станів. Зазначений фармацевтичний препарат можна застосовувати для виробництва лікарського препарату для лікування або профілактики остеопорозу або пов'язаних з дефіцитом кальцію станів.

[0057] У переважному варіанті здійснення композиція, застосовувана в зазначеному

35 фармацевтичному препараті, може включати трикальцію фосфат, як визначено вище, і речовину, яка може бути адсорбована і яка включає щонайменше одну похідну вітаміну D і масло *Nigella sativa*. Зокрема, фармацевтичний препарат може включати трикальцію фосфат і речовину, яка може бути адсорбована, що включає вітамін D<sub>3</sub> або його похідні і масло *Nigella sativa*. Отже, зазначений фармацевтичний препарат може бути придатним для лікування або

40 профілактики остеопорозу або пов'язаних з дефіцитом кальцію і/або вітаміну D станів. Зазначений фармацевтичний препарат можна застосовувати для виробництва лікарського препарату для лікування або профілактики остеопорозу або пов'язаних з дефіцитом кальцію і/або вітаміну D станів. У переважному варіанті здійснення зазначений вітамін D<sub>3</sub> може бути в активній формі. Зазначена активна форма вітаміну D<sub>3</sub> може бути, але не обмежена, 1 $\alpha$ -гідроксихолекальциферолом, 1 $\alpha$ ,25-дигідроксихолекальциферолом, 1 $\alpha$ ,24-дигідроксихолекальциферолом, 1 $\alpha$ ,24,25-тригідроксихолекальциферолом, 1 $\alpha$ -гідрокси-24-оксохалекальциферолом, 1 $\alpha$ ,25-дигідрокси-24-оксо-халекальциферолом, 1 $\alpha$ ,25-дигідрокси-халекальциферол-26,23-лактоном, 1 $\alpha$ ,25-дигідрокси-халекальциферол-26,23-пероксилактоном або 26,26,26,27,27,27-гексафтор-1 $\alpha$ ,25-дигідроксихолекальциферолом, 25-

50 гідроксихолекальциферолом, 24-гідроксихолекальциферолом, 24-оксохалекальциферолом, 24,25-дигідроксихолекальциферолом, 25-гідрокси-24-оксо-халекальциферолом, 25-гідроксихолекальциферол-26,23-лактоном або 25-гідроксихолекальциферолом-26,23-пероксилактоном.

[0058] В іншому аспекті даного винаходу забезпечують речовину, яка може бути

55 адсорбована, що включає активну сполуку, зі збільшеною стабільністю із плином часу. Зазначена речовина, яка може бути адсорбована, містить щонайменше один активний компонент і масло *Nigella sativa*. Зазначений щонайменше один активний компонент може бути будь-яким з описаних вище відносно композиції даного винаходу. Зазначений щонайменше один активний компонент може бути обраний з групи, яка включає вітаміни, парфумерні масла,

60 смакоароматичні речовини, каротиноїди, ксантофіли, антиоксиданти і ненасичений жирні

кислоти. У більш переважному варіанті здійснення зазначений щонайменше один активний компонент може включати щонайменше вітамін. Переважно зазначений щонайменше один активний компонент може включати щонайменше похідну вітаміну D. Більш переважно зазначений щонайменше один активний компонент може включати щонайменше вітамін D<sub>3</sub> або його похідні. Зокрема, зазначена речовина, яка може бути адсорбована, може включати масло *Nigella sativa* і похідні вітаміну D<sub>3</sub>.

#### Приклади

[0059] Процедура одержання речовини, яка може бути адсорбована, та композиції

[0060] Вітамін D<sub>3</sub> або холекальциферол відомий як такий, що легко окиснюється або ізомеризується за декілька годин при кімнатній температурі та/або в умовах освітлювання. Отже, вітамін D<sub>3</sub> застосовували в якості модельної сполуки для вивчення ефективності речовини, яка може бути адсорбована, і композиції даного винаходу в стабілізації активних компонентів.

[0061] Вітамін D<sub>3</sub> спочатку диспергували на заздалегідь визначену кількість гідрофобного стабілізатора. Суміш перемішували з магнітним перемішуванням протягом декількох хвилин при кімнатній температурі. Потім одержали речовину, яка може бути адсорбована. певну кількість зазначеної речовини, яка може бути адсорбована, потім адсорбували на першому носії і отриману реакційну суміш гомогенізували для формування композиції даного винаходу. Оцінку стабільності вітаміну D<sub>3</sub> у композиції або речовині, яка може бути адсорбована, проводили за допомогою його екстракції з речовини, яка може бути адсорбована, або з композиції. Органічними розчинниками, застосовуваними для екстракції, без обмеження можуть бути метанол, етанол або ацетонітрил. Екстракція вітаміну D<sub>3</sub> може бути збільшеною в залежності від розчинника і застосовуваних умов екстракції. Аліквоту речовини, яка може бути адсорбована, або композиції відбирали для кожної екстракції вітаміну D<sub>3</sub>. Кількість виділеного вітаміну D<sub>3</sub> виміряли за допомогою ВЕРХ. ВЕРХ аналіз проводили за наступних умов: метанол застосовували в якості елюента, застосовували ізократичний насос для ВЕРХ зі швидкістю потоку 1 мл/хв., індикатор DAD1, що вимірює при 254,4 нм, і ВЕРХ колонку (AGILENT Technology A-Series) з неполярною нерухомою фазою. Першу аліквоту відбирали через 24 год. після одержання композиції або речовини, яка може бути адсорбована; це відповідає t=0 у наступних таблицях. Інші аліквоти відбирали через один, два, три тижні або декілька місяців.

#### [0062] Приклад 1

Композиція даного винаходу

[0063] Кількість вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного з композиції А даного винаходу, визначили через чотири тижні. Зазначена композиція включає гідроксиапатит (співвідношення Ca/P 1,67 і вміст води 0,3 %) у якості першого носія, і речовина, яка може бути адсорбована, включає вітамін D<sub>3</sub> і масло *Nigella sativa* (20 ваг. % речовини, яка може бути адсорбована, додали в композицію). Речовина, яка може бути адсорбована, включає 100 мкг/мл вітаміну D<sub>3</sub>. Кількість вітаміну D<sub>3</sub>, екстрагована метанолом в t=0, склала 72,5 мкг/мл. Оскільки кількість виділеного вітаміну D<sub>3</sub> залежить від розчинника, застосовуваного для екстракції, довільне значення R<sub>0</sub>, яке дорівнює 100, привласнювали кількості, екстрагованій при t=0. Нормовані значення, позначені R, потім представляли в порівнянні з початковим значенням, отриманим при t=0.

[0064] Композицію А за даним винаходом порівнювали з відповідною речовиною В, яка може бути адсорбована, тобто без носія. Речовина В, яка може бути адсорбована, включає вітамін D<sub>3</sub> і масло *Nigella sativa*, але без носія. Концентрація вітаміну D<sub>3</sub> в речовині В, яка може бути адсорбована, склала 100 мкг/мл. Через три тижні нормоване значення R<sub>3</sub>, яке дорівнює 99,4, одержали з композицією А замість нормованого значення 90,9 з речовиною В, яка може бути адсорбована. У композиції за даним винаходом вітамін D<sub>3</sub> залишається стабільним протягом періоду щонайменше чотирьох тижнів. Отже, носій даної композиції збільшує стабільність активного компонента. Це було неочікувано для фахівця в даній галузі техніки.

[0065] Додаткові експерименти проводили через дев'ять тижнів. На Фіг. 1 показана кількість (виражена в мкг/мл) вітаміну D<sub>3</sub>, виділена за дев'ять тижнів з композиції, яка включає гідроксиапатит (співвідношення Ca/P 1,67 і вміст води 0,3 %), і речовини, яка може бути адсорбована, що включає масло *Nigella sativa* і вітамін D<sub>3</sub>. Експеримент проводили в присутності 100 мкг/мл (пустий) і 250 мкг/мл (заштрихований) вітаміну D<sub>3</sub> в речовині, яка може бути адсорбована. Через дев'ять тижнів 66,2 мкг/мл і 166,7 мкг/мл вітаміну D<sub>3</sub> виділилося, відповідно. Це підкреслює великий потенціал першого носія і/або гідрофобного стабілізатора збільшувати стабільність вітаміну D<sub>3</sub>.

#### [0066] Приклад 2

Вплив носія

[0067] Порівняльні приклади проводили з різними носіями, такими як кальцію фосфат (дві різні марки), діоксид кремнію або кальцію карбонат. Тести проводили з кальцію фосфатом з вмістом води менше ніж 0,3 ваг. %, позначений як "TCP". Кальцію фосфат з вмістом води 2,31 ваг. % також тестували і позначили як "TCP FF". На Фіг. 2 представлена зміна вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного з композицій, які включають вітамін D<sub>3</sub> і масло *Nigella sativa* або оливкове масло в якості гідрофобного стабілізатора і чотири різні носії. Зазначеними носіями були TCP, TCP FF, діоксид кремнію або кальцію карбонат (CaCO<sub>3</sub>). Стабільність визначали через один місяць (Фіг. 2, заштрихований). Ці дані показують, що кальцію карбонат не був придатним для стабілізації активного компонента незалежно від гідрофобного стабілізатора. Вихід вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного через один місяць, склав 32,3 % і 7,5 % з маслом *Nigella Sativa* і оливковим маслом, відповідно. Зазначені перші носії даного винаходу, тобто TCP і TCP FF, показують чудові результати, оскільки вихід виділеного вітаміну D<sub>3</sub> був вище ніж 98 % у присутності масла *Nigella Sativa*. На відміну від цього, з носієм з діоксиду кремнію вихід становив приблизно 92 % у присутності масла *Nigella Sativa*. Це також підтверджувалося з оливковим маслом у якості гідрофобного стабілізатора. Дійсно, вихід вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного обома TCP носіями, TCP і TCP FF, був вище, ніж такий з діоксидом кремнію, 96 %, 88 % і 84 %, відповідно.

[0068] На основі цих результатів тестування протягом тривалого періоду часу проводили з кальцію фосфатом, TCP і TCP FF, або діоксидом кремнію в якості першого носія і маслом *Nigella sativa* у якості гідрофобного стабілізатора. Аліквоти відбирали в t<sub>0</sub> (24 год.), t<sub>1</sub> (3 місяця), t<sub>2</sub> (6 місяців) і t<sub>3</sub> (8 місяців) для оцінки стабільності вітаміну D<sub>3</sub>. Результати представлені на Фіг. 3. Перші носії даного винаходу, TCP (чорний прямокутник) і TCP FF (заштрихований прямокутник), показують істотну здатність стабілізувати вітамін D<sub>3</sub> із плином часу у порівнянні з діоксидом кремнію. Кількість вітаміну D<sub>3</sub> у композиції залишається вище ніж 80 % з композицією даного винаходу, у той час як вона падає до 15 % з діоксидом кремнію (білий прямокутник).

[0069] Вищевказані приклади неочікувано вказали на те, що композиції за даним винаходом, які включають речовину, яка може бути адсорбована, тобто щонайменше один активний компонент, і гідрофобний стабілізатор, адсорбовані на носії з кальцію фосфату з розчинністю у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі, стабілізують активний компонент, такий як вітамін D<sub>3</sub>, протягом щонайменше восьми місяців. Отже, несподіваний і вражаючий ефект одержали при використанні кальцію фосфату, як зазначено вище, у якості першого носія в композиції.

#### [0070] Приклад 3

Вплив композиції гідрофобного стабілізатора

[0071] Приклад 3 показує кількість вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного з речовини, яка може бути адсорбована, що включає вітамін D<sub>3</sub> (активний компонент) і льняне масло або масло *Nigella sativa* у якості гідрофобного стабілізатора, за три тижні. Таблиця 1 поєднує результати. Початкова концентрація вітаміну D<sub>3</sub> в речовині, яка може бути адсорбована, склала 100 мкг/мл. Контроль відповідає речовині, яка може бути адсорбована, без вітаміну D<sub>3</sub>. Кількість вітаміну D<sub>3</sub>, екстрагованого в t=0 з речовини, яка може бути адсорбована, що включає льняне масло, склала 59,8 мкг/мл, у той час як ефективна кількість вітаміну D<sub>3</sub>, екстрагованого з речовини, яка може бути адсорбована, що включає масло *Nigella sativa*, склала 75,2 мкг/мл, обидва значення нормалізували до R<sub>0</sub>=100 в таблиці 1. Цей експеримент проводили при умовах експерименту, у яких речовина, яка може бути адсорбована, контактувала з навколишнім повітрям для прискорення процесу окиснення. Через три тижні нормоване значення R<sub>3</sub>, яке дорівнює 90,9 %, одержали, коли застосовували масло *Nigella sativa*, тоді як нормоване значення склало 26,6 %, коли застосовували льняне масло. Отже, вітамін D<sub>3</sub> незначно стабілізувався при диспергуванні в лляному маслі в порівнянні з маслом *Nigella sativa*.

Таблиця 1

екстракти вітаміну D<sub>3</sub> в % у різних композиціях

	t=0	t=1 тиждень	t=2 тижні	t=3 тижні
Масло <i>Nigella sativa</i>	0			
Вітамін D <sub>3</sub> + льняне масло	100	44,1	32,3	26,6
Вітамін D <sub>3</sub> + масло <i>Nigella sativa</i>	100	97,2	94,4	90,9

[0072] Вихід ефективної кількості вітаміну D<sub>3</sub> (виражено в %), виділеного за сім тижнів, показаний на Фіг. 4. Крива А представляє речовину, яка може бути адсорбована, що включає

масло *Nigella sativa*, у той час як крива В представляє її із лляним маслом. Ефективна кількість виділеного вітаміну D<sub>3</sub> (екстракція метанолом) була більше ніж 65 % через сім тижнів (Фіг. 4, крива А). При оптимальних умовах екстракції більше ніж 80 % вітаміну D<sub>3</sub> екстрагували. Масло *Nigella sativa* було більш ефективним, ніж льняне масло, для стабілізації активного компонента, такого як вітамін D<sub>3</sub>.

[0073] Приклад 3 показує, що вітамін D<sub>3</sub> може бути стабілізований у присутності гідрофобного стабілізатора, що включає одну або декілька C<sub>3-22</sub> жирних кислот. Не бажаючи зв'язуватися теорією, ці тести передбачають, що композиція гідрофобного стабілізатора може впливати на стабільність активного компонента. Вміст ненасиченої жирної кислоти і/або лінолевої кислоти може також покращувати стабільність активного компонента, такого як вітамін D<sub>3</sub>.

[0074] Приклад 4

Вплив вмісту антиоксидантів у гідрофобному стабілізаторі

[0075] Також було встановлено, що вміст антиоксидантів у гідрофобному стабілізаторі може також впливати на стабільність активного інгредієнта.

[0076] Порівняльний приклад проводили для порівняння нейтрального масла, тобто масла мігліол, зі збагаченим антиоксидантами маслом, таким як масло *Nigella sativa*. Протиокиснювальна здатність гідрофобного стабілізатора може бути виражена, наприклад, як відносна кількість в поліфенолах у зазначеному гідрофобному стабілізаторі. На Фіг. 5 представлена зміна вітаміну D<sub>3</sub>, виділеного з композицій, які включають кальцію фосфат в якості носія і або мігліол (білий прямокутник), або масло *Nigella sativa* (чорний прямокутник) у якості гідрофобного стабілізатора. Масло мігліол відоме як таке, що не включає антиоксиданти, у той час як масло *Nigella sativa* являється збагаченим антиоксидантами з вмістом антиоксидантів щонайменше 230 мг галієвої кислоти на кг масла. За вісім місяців кількість виділеного вітаміну D<sub>3</sub> залишається досить стабільною з маслом *Nigella sativa* (наприклад 89 %), у той час як у присутності мігліола кількість дуже знижується до 33 %.

[0077] Інше масло можна обрати в якості гідрофобного стабілізатора з огляду на його вміст антиоксидантів. Проводили прискорене випробування на старіння вітаміну D<sub>3</sub> у присутності чотирьох різних масел. Порівнювали стабільність при окисненні вітаміну D<sub>3</sub> у маслі пшеничних зародків, маслі *Nigella sativa*, оливковому маслі або маслі мігліол. Відносна кількість поліфенолів у маслі пшеничних зародків, маслі *Nigella sativa* і оливковому маслі становила щонайменше 13 мг галієвої кислоти на кг масла, щонайменше 230 мг галієвої кислоти на кг масла, щонайменше 120 мг галієвої кислоти на кг масла, відповідно. Тестування проводили барботуванням кисню зі швидкістю 1 л за хвилину в розчині, що включає вітамін D<sub>3</sub> і масло, яке необхідно оцінити. Відбір проб виконували через 6, 20, 34 і 48 годин і дані представили на Фіг. 6. Стабільність вітаміну D<sub>3</sub> була відмінною в маслі пшеничних зародків (чорний ромб), маслі *Nigella sativa* (білий ромб) і оливковому маслі (коло), у той час як вона була низькою в мігліолі (чорний трикутник). Не бажаючи зв'язуватися теорією, припускають, що вміст антиоксидантів гідрофобного стабілізатора може також покращувати стабільність активного компонента в композиції. Отже, у даному винаході гідрофобний стабілізатор може бути маслом з вмістом антиоксидантів, вираженим як відносна кількість в поліфенолах у ньому, більше ніж 1 мг галієвої кислоти на кг масла. Переважно масла з відносною кількістю в поліфенолах більше ніж 10 мг галієвої кислоти на кг масла, наприклад, масло пшеничних зародків, оливкове масло або масло *Nigella sativa*, можуть бути придатними для даного винаходу.

[0078] Згідно з даним винаходом носій, тобто кальцію фосфат з розчинністю у воді менше ніж 0,1 ваг. %, дозволяє стабілізувати щонайменше один активний компонент у присутності гідрофобного стабілізатора. До того ж стабільність зазначеного щонайменше одного активного компонента може бути також збільшена за допомогою вибору гідрофобного стабілізатора з визначеним вмістом антиоксидантів або вмістом ненасичених жирних кислот. Гідрофобний стабілізатор і/або перший носій згідно з даним винаходом може попереджати окиснення активного компонента.

[0079] Вирази та описи, використовувані в даному документі, встановлені тільки з метою ілюстрації і не розуміються як обмеження. Фахівці в даній галузі техніки визнають, що можливі багато варіацій у межах сутності і об'єму даного винаходу, як визначено подальшою формулою винаходу, і їх еквіваленти, в яких усі вирази повинні розумітися в їх самому широкому значенні, якщо не вказано інше. Як наслідок, усі модифікації і зміни будуть спадати на думку фахівцям після прочитання і розуміння попереднього опису даного винаходу. Зокрема, розміри, матеріали та інші параметри, зазначені в описі вище, можуть варіювати залежно від потреб застосування.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Стабільна тверда композиція, що включає носій і речовину, яка може бути адсорбована, адсорбовану на ньому, причому зазначена речовина, яка може бути адсорбована, включає щонайменше один активний компонент і його гідрофобний стабілізатор, яка **відрізняється** тим, що зазначений носій являє собою кальцію фосфат з розчинністю у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі, і зазначений активний компонент розчинний у гідрофобному стабілізаторі, та зазначений гідрофобний стабілізатор включає одну або декілька  $C_{3-22}$  жирних кислот або їх складноефірні або гліцеридні похідні, або їх суміш.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кальцію фосфат має молярне співвідношення Ca/P у діапазоні від 0,95 до 2,0.
3. Композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що кальцію фосфат має вміст води менше ніж 3,0 %.
4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між першим носієм і речовиною, яка може бути адсорбована, знаходиться в діапазоні від 200:1 до 2:1.
5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вагове співвідношення між зазначеним щонайменше одним активним компонентом і зазначеним щонайменше одним гідрофобним стабілізатором в речовині, яка може бути адсорбована, знаходиться в діапазоні від 1:2 до 1:100.
6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що зазначений гідрофобний стабілізатор являє собою масло.
7. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один активний компонент вибирають з групи, яка включає вітаміни, парфумерні масла, смакоароматичні речовини, каротиноїди, ксантофіли, антиоксиданти, ненасичені жирні кислоти, розчинні в маслі ферменти та розчинні в маслі білки.
8. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що зазначений щонайменше один активний компонент включає вітамін D, переважно вітамін D<sub>3</sub>.
9. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що зазначений гідрофобний стабілізатор має вміст антиоксидантів, виражений як відносна кількість поліфенолів в гідрофобному стабілізаторі, щонайменше 1 мг галієвої кислоти на кг гідрофобного стабілізатора.
10. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де зазначений гідрофобний стабілізатор являє собою масло, яке включає щонайменше 55 ваг. % ненасичених жирних кислот або їх складноефірних або гліцеридних похідних.
11. Спосіб одержання стабільної твердої композиції за будь-яким з пп. 1-10, що включає етапи, на яких:  
диспергують щонайменше один активний компонент у гідрофобному стабілізаторі для формування речовини, яка може бути адсорбована,  
приводять у контакт зазначену речовину, яка може бути адсорбована, з першим носієм і адсорбують перше на першому носії,  
гомогенізують композицію, отриману на попередньому етапі, для формування стабільної твердої композиції,  
який **відрізняється** тим, що зазначений перший носій являє собою кальцію фосфат з розчинністю у воді менше ніж 0,1 ваг. % при кімнатній температурі та зазначений гідрофобний стабілізатор включає одну або декілька  $C_{3-22}$  жирних кислот або їх складноефірні або гліцеридні похідні, або їх суміш.
12. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-10 як інгредієнта харчового продукту в харчовому продукті для людей або тварин.
13. Композиція харчового продукту для тварин або людей, яка включає композицію за будь-яким з пп. 1-10.
14. Фармацевтичний препарат, який включає композицію за будь-яким з пп. 1-10.

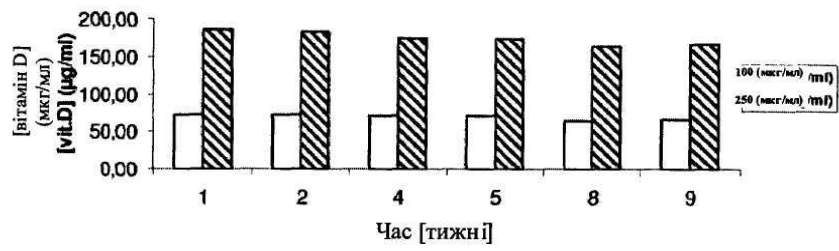


Fig. 1

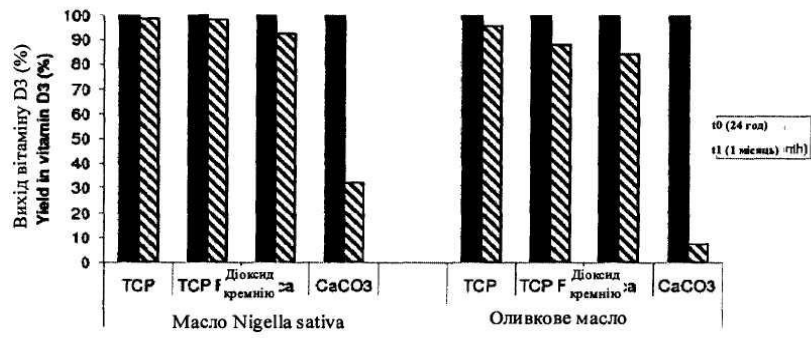


Fig. 2

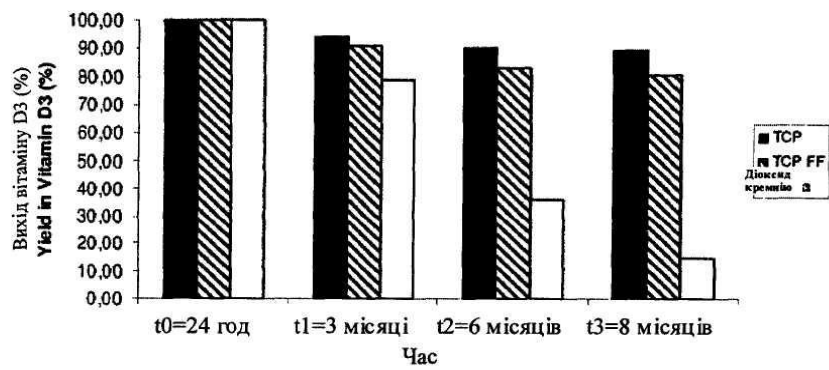
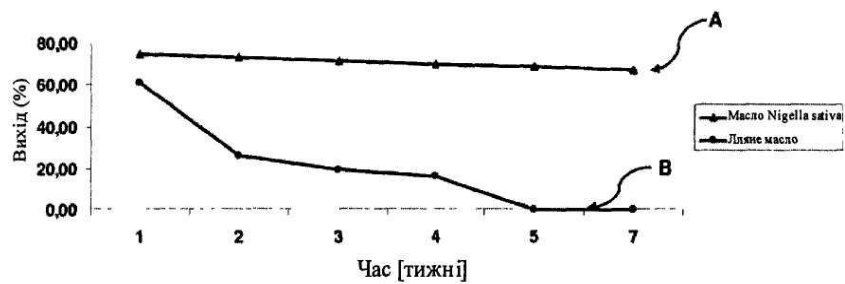
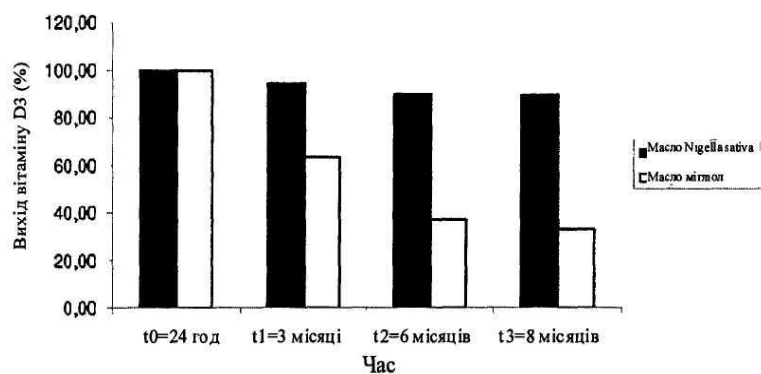


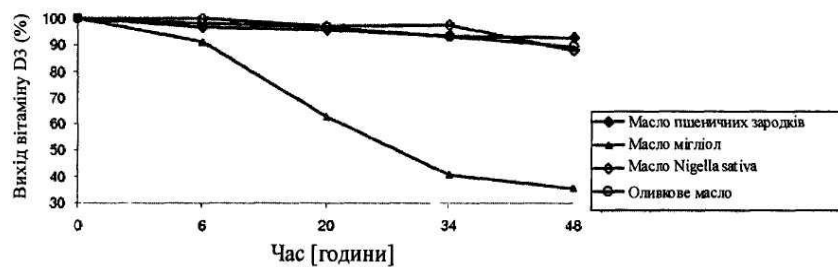
Fig. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601