

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202191324** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2021.08.05**

(51) Int. Cl. **A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 8/25** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2019.11.11**

**(54) ВОДОРАСТВОРИМЫЙ КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИЙ ГРАНУЛЯТ**

(31) **18205367.8**

(32) **2018.11.09**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/080894**

(87) **WO 2020/094886 2020.05.14**

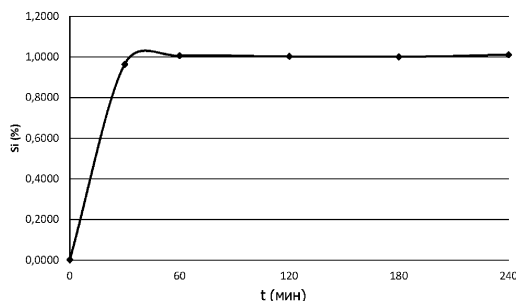
(71) Заявитель:  
**БИО МИНЕРАЛЗ НВ (BE)**

(72) Изобретатель:

**Каломм Марио Реми Ивонн (BE),  
Исихара Кено, Окабе Масако (JP),  
Пассуотер Ричард Алан (US)**

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

(57) Водорастворимый кремнийсодержащий гранулят, содержащий соединение кремния формулы  $Y_xSi(OH)_{4-x}$  или его олигомер, где Y представляет собой необязательно замещенный ( $C_1-C_4$ )алкил, ( $C_2-C_5$ )алкенил, ( $C_1-C_4$ )алкокси, amino, где x равен 0-2, и растворимый в холодной воде крахмальный материал.



**A1**

**202191324**

**202191324**

**A1**

## ВОДОРАСТВОРИМЫЙ КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИЙ ГРАНУЛЯТ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к составу, содержащему соединение кремния в биодоступной форме, способу его получения и его применению.

Сведения о предшествующем уровне техники

Биодоступной формой минерального кремния является ортокремниевая кислота (OSA), которая является химически стабильной при разбавлении, т.е. концентрации  $<10^{-3}$  М (Per 1979). При более высоких концентрациях происходит поликонденсация OSA, приводящая к образованию олигомеров и полимеров. Эти поликонденсированные формы мономера не абсорбируются человеком (Jugdaohsingh et al. 2000), но под действием желудочного сока будут превращаться в OSA, чтобы обеспечить абсорбцию в желудочно-кишечном тракте. Для ингибирования указанной поликонденсации можно использовать стабилизирующий агент. Результатом является кремниевая кислота в биодоступной форме, также известная как биодоступное соединение кремния. Соединения моноалкилтрисиланола, такие как монометилтрисиланол, также были предложены в качестве биодоступных соединений кремния.

Как жидкие, так и твердые составы стабилизированной кремниевой кислоты были изобретены настоящим заявителем и разработаны в коммерчески доступные продукты. Жидкий состав раскрыт в EP0743922, а твердый состав, изготовленный с помощью технологии экструзии-сферонизации, раскрыт в EP1551763. Твердый состав представлен в форме шариков с размером частиц 800-1200 мкм, которые используют для заполнения твердых капсул. Эти продукты прошли множество клинических испытаний, в ходе которых были получены положительные результаты на костях, хрящах, волосах, ногтях и коже. Также, было обнаружено, что после перорального приема стабилизированной кремниевой кислоты принятое внутрь соединение кремния в основном обнаруживается в виде ортокремниевой кислоты в крови и моче.

Было бы желательно создать твердый состав биодоступной кремниевой кислоты, пригодный для применения в пищевых продуктах, кормах и фармацевтических препаратах, в заранее определенной дозе, который может быть легко солюбилизован в жидкости или напитке в легко пьющийся препарат с низкой вязкостью. Такой состав будет способствовать соблюдению пациентом режима лечения и облегчит его применение во время путешествий. Твердый состав также может быть смешан с другими питательными веществами, вкусоароматическими добавками и/или подсластителями без риска расслоения, а также может заменить шарики, изготовленные с помощью технологии

экструзии-сферонизации.

#### Краткое описание изобретения

Первой целью является создание такого улучшенного твердого состава, содержащего биодоступное соединение кремния.

Следовательно, первой целью изобретения является создание способа изготовления улучшенного твердого состава биодоступного соединения кремния.

Еще одной целью изобретения является создание лекарственной формы, которая может быть сольублизирована в жидкости, в заранее определенной эффективной дозе.

Еще одной целью изобретения является применение в качестве пищевой или кормовой добавки.

Другой целью изобретения является создание состава для применения в качестве лекарственного средства.

Первая цель достигается с помощью водорастворимого кремнийсодержащего гранулята, содержащего (1) соединение кремния формулы  $Y_xSi(OH)_{4-x}$  или его олигомер, где Y представляет собой необязательно замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкенил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, amino, где x равен 0-2, и (2) растворимый в холодной воде крахмал.

Вторая цель достигается с помощью способа создания водорастворимого кремнийсодержащего гранулята по изобретению, включающего следующие стадии:

- обеспечение наличия жидкого состава соединения кремния формулы  $Y_xSi(OH)_{4-x}$  или его олигомера, где Y представляет собой необязательно замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкенил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, amino, и где x равен 0-2, и предпочтительно  $x = 0$ ;
- обеспечение наличия растворимого в холодной воде крахмального материала, и
- смешивание жидкого состава и растворимого в холодной воде крахмального материала таким образом, что соединение кремния адсорбируется на крахмальном материале и образуются кремнийсодержащие гранулы.

Первая цель также достигается с помощью гранулята, который может быть получен с помощью способа по изобретению.

Дополнительные цели достигаются с помощью галеновой или питательной композиции, такой как дозированная форма или упаковка, содержащая гранулят по изобретению, при их применении в качестве пищевой или кормовой добавки, а также с помощью гранулята для применения для профилактики, ингибирования и/или лечения заболеваний, связанных с потерей костной массы и дегенерацией хрящей, утраты качества волос и ногтей, алопеции, и заболеваний, связанных со старением кожи.

Дополнительная цель, кроме того, достигается с помощью способа профилактики, ингибирования и/или лечения заболеваний, связанных с потерей костной массы и

дегенерацией хрящей, утраты качества волос и ногтей, алопеции, и заболеваний кожи, связанных со старением, включающего применение водорастворимого кремнийсодержащего гранулята по изобретению и/или любой дозированной формы или упаковки, содержащей указанный гранулят. В одном предпочтительном варианте осуществления гранулят или твердую дозированную форму, содержащую его, растворяют или диспергируют в напитке перед его пероральным введением потребителю или пациенту.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что водорастворимые грануляты, содержащие соединение кремния, такое как ортокремниевая кислота или ее олигомеры, могут быть получены путем смешивания жидкого состава соединения кремния с крахмальным материалом, растворимым в холодной воде. Это практический способ, который позволяет избежать использования отдельного связывающего раствора для твердых частей, вводимых в процесс гранулирования. Кроме того, гранулят является подходящей формой для интеграции с другими питательными веществами и/или твердыми пищевыми продуктами. Кроме того, получаемый в результате гранулят оказывается очень выгодным, поскольку покупатели или пациенты могут растворять гранулят в напитке перед употреблением. При этом вкус соединения кремния подавляется вкусом напитка. Для изобретателей стало неожиданностью, что кремниевая кислота в грануляте не полимеризуется дальше в форму, которая больше не может всасываться в желудочно-кишечном тракте.

Термин «растворимый в холодной воде крахмал» известен сам по себе в области крахмалов и относится к крахмальным материалам, которые при добавлении в воду при температуре окружающей среды проявляют полное разрушение зернистой структуры и образуют коллоидную дисперсию или даже раствор, или кажущийся раствор. Неограничивающими примерами модификационной обработки являются этерификация, возможно, в сочетании с образованием соли; спиртово-щелочные обработки, такие как, например, описанные в M.J. Jivan et al, *J. Food Science Technology* (March 2014), 51(3), 601-605; смешивание крахмала в водных спиртах при высокой температуре и давлении; гидролиз крахмала с использованием смеси гидроксида натрия и мочевины в качестве гидролитического агента; декстринизация.

Подходящим образом модифицированный крахмальным материал имеет процент растворимости по меньшей мере 50 мас.% при комнатной температуре (25°C), более предпочтительно по меньшей мере 60 мас.% или даже по меньшей мере 70 мас.%. Процент растворимости измеряется на основе 1 мас.% водных суспензий модифицированного крахмала, полученных путем перемешивания при 1000 об/мин при

комнатной температуре с использованием роторного шейкера в течение 45 минут. Супернатант отделяют от суспензии с использованием центрифужной обработки (скорость 1200 г в течение 15 минут) и последующей сушки супернатанта (6 часов, 105°C). Процент растворимости рассчитывается как отношение твердой массы в супернатанте к массе образца, умноженное на 100%.

Предпочтительные материалы носителя включают один или несколько химически модифицированных крахмальных материалов, таких как декстрин, обработанный кислотой крахмал, модифицированный щелочью крахмал, отбеленный крахмал, окисленный крахмал, обработанный ферментом крахмал. Предпочтительным классом модифицированных крахмальных материалов являются этерифицированные крахмалы, такие как монокрахмалфосфат, дикрахмалглицерин, дикрахмалфосфат, этерифицированный триметафосфатом натрия, фосфатированный дистрахмалфосфат, ацетилованный дикрахмалфосфат, ацетат крахмала, этерифицированный уксусным ангидридом, ацетат крахмала, этерифицированный винилацетатом, ацетилованный дикрахмаладипат, ацетилованный дистрахмалглицерин, эфир крахмала и натриевой соли октениллантарной кислоты и/или их комбинации. Также, могут быть подходящими гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилдикрахмалфосфат, гидроксипропилдикрахмалглицерин. Модифицированные и этерифицированные крахмалы могут быть дополнительно использованы в форме солей, таких как соли натрия.

Более предпочтительно использовать комбинацию первого и второго модифицированных крахмальных материалов, в которой, например, первый модифицированный крахмальный материал имеет более высокую молекулярную массу, чем второй крахмальный материал. При этом были получены хорошие экспериментальные результаты. Наиболее предпочтительно оба модифицированных крахмальных материала представляют собой так называемые растворимые в холодной воде крахмалы. Экспериментально было обнаружено, что второй крахмальный материал может способствовать образованию гранулята, из которого по меньшей мере 80 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% имеет размер в диапазоне 100-600 мкм и, в частности, снижает количество гранул размером менее 100 мкм. Предпочтительной комбинацией является комбинация этерифицированного крахмала и декстрина или мальтодекстрина. Этерифицированный крахмал более предпочтительно представляет собой соль. Наиболее предпочтительной комбинацией является комбинация эфира крахмала и натриевой соли октениллантарной кислоты и декстрина. Считается предпочтительным, чтобы массовое соотношение первого модифицированного крахмала составляло 50-75%, а второго модифицированного крахмала составляло 25-50 мас.%.

Более предпочтительно взаимное массовое отношение первого и второго модифицированного крахмала составляет от 1,5 до 2,5, такое как 1,8-2,2.

Крахмальный материал может иметь любое желаемое происхождение, включая, например, пшеничный крахмал, маисовый крахмал, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал маниоки, крахмал тапиоки. Когда используются первый и второй модифицированный крахмал, нет необходимости, чтобы оба происходили из одного и того же источника крахмала.

Предпочтительно соединения кремния используют в комбинации со стабилизирующим агентом, ингибирующим полимеризацию соединения кремния. Ингибирование, в частности, происходит таким образом, что предотвращается образование нерастворимых в воде и больше не гидролизующихся кремниевых полимеров. Такие кремниевые полимеры не являются биодоступными, то есть их употребление не позволяет организму абсорбировать кремний в форме, готовой для абсорбции, которая представляет собой, в частности, мономер кремниевой кислоты ортокремниевую кислоту, ее олигомеры и, предположительно, некоторые их разновидности, такие как силанолы и силикаты. Стабилизация может быть достигнута путем использования аминокислот, других органических кислот, таких как салициловая кислота, сорбитовая кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота и капроновая кислота, пептидов, карнитина, фенольного или полифенольного соединения, такого как ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид), четвертичных аммониевых соединений, таких как бетаин и холин, и их производных. Предпочтительным является соединение холина, которое, например, выбирают из хлорида холина, битартата холина, гидроксида холина, дигидроцитрата холина, холина 2-4-дихлорфеноксиацетата (2,4-D-холиновая соль), ацетата холина, карбоната холина, цитрата холина, тартата холина, лактата холина, дибутилфосфата холина; холин О,О'-диэтилдитиофосфата, дигидрофосфата холина; фосфата холина.

Хорошие результаты были получены при использовании хлорида холина. Когда стабилизирующий агент представляет собой четвертичное аммониевое соединение, такое как хлорид холина, жидкий препарат характеризуется плохим вкусом и неприятным запахом, который можно описать как рыбный и горький, что отрицательно сказывается на соответствии продукта требованиям. Эта проблема решается путем использования носителей, таких как микрокристаллическая целлюлоза, для получения твердого гранулированного препарата или заполненных жидкостью полисахаридных капсул. Однако оба этих препарата, содержащие дозу в твердом состоянии, не растворимы в воде. Использование твердого состава по настоящему изобретению преодолевает этот недостаток.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления соединение кремниевой кислоты представляет собой мономер кремниевой кислоты, известный как ортокремниевая кислота, и/или ее олигомеры. Это соответствует значению  $x = 0$  в формуле (I). Биодоступность ортокремниевой кислоты была непосредственно доказана множеством научных исследований, которые также были признаны Европейским органом по безопасности пищевых продуктов (EFSA). Более того, это натуральный ингредиент по сравнению с монометилтрисиланолом, который не встречается в природе, а представляет собой искусственно синтезированное соединение.

Предпочтительно в изобретении кремниевая кислота по существу содержит олигомеры и/или мономеры ортокремниевой кислоты. Олигомеры представляют собой, например, олигомеры, содержащие менее 1000 мономеров, предпочтительно менее 100 мономеров на молекулу. Более предпочтительно олигомеры являются такими, что по меньшей мере 80% и предпочтительно по меньшей мере 90% атомов кремния связаны с самое большее 3 другими атомами кремния через мостик кремний-кислород-кремний. Термин «по существу» в настоящем документе подходящим образом относится к по меньшей мере 95 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.%. Препараты кремниевой кислоты, которые полимеризуются только до такой степени, при которой их гидролиз до мономеров, димеров и тримеров возможен в желудочно-кишечном тракте, называются биодоступным кремнием. Кремниевая кислота таких препаратов может усваиваться организмом человека.

В альтернативном варианте осуществления в качестве соединения кремния используют соединение трисиланола, такое как монометилтрисиланол. Это соответствует варианту  $x = 1$  в формуле I. Соединение трисиланола можно дополнительно использовать в смеси соединений кремния согласно формуле (I) с  $x = 0-2$ , и предпочтительно  $x = 0,1$ . Одна предпочтительная боковая группа Y представляет собой  $(C_1-C_4)$ алкил, такой как метил.

В качестве дополнительного предпочтения твердый состав представляет собой частицы, где по меньшей мере 80 мас.% частиц имеют размер в диапазоне 100-800 мкм, измеренный с помощью ситового анализа. Ситовой анализ в предпочтительном примере показывает возможность достижения такого распределения, при котором 90% гранул имеют размер менее 600 мкм. Необязательно, просеивание можно применять для отбора фракции гранул с конкретным узким распределением частиц по размерам или для удаления частиц с размером  $>600$  мкм. Более предпочтительно распределение частиц по размерам является таким, что фракция с частицами размером менее 100 мкм составляет не

более 15 мас.% частиц, более предпочтительно не более 10 мас.% частиц или даже не более 5 мас.% частиц.

В другом варианте осуществления концентрация кремния в высушенном грануляте находится в диапазоне от 0,002 мас.% до 2,0 мас.%. Предпочтительно концентрация кремния составляет по меньшей мере 0,01 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 0,1 мас.%, чтобы таким образом ограничить объем гранулята для достижения суточной дозы, известной из клинических исследований. Наиболее предпочтительно концентрация кремния составляет выше 0,5% мас./мас. Последнее может быть достигнуто путем объединения соединения кремния со стабилизатором, таким как, например, соединение холина. В одном предпочтительном варианте осуществления высокие концентрации кремния, составляющие по меньшей мере 0,5% мас./мас. в грануляте, достигаются за счет использования ортокремниевой кислоты и/или ее олигомеров в качестве соединения кремния.

В предпочтительном варианте осуществления полученные гранулы сушат после их образования до заданной степени влажности. Такая степень влажности составляет, например, самое большее 5 мас.%, хотя альтернативно может быть выбран уровень влажности не более 4 мас.% или не более 3 мас.%.

В соответствии с важным вариантом осуществления гранулят представляет собой псевдооживленный гранулят. Более конкретно, его можно получить способом, включающим стадии (1) обеспечения наличия жидкого состава соединения кремния; (2) введения частиц носителя, содержащего крахмальный материал, в гранулятор с псевдооживленным слоем, и (3) распыления указанного жидкого состава в грануляторе с псевдооживленным слоем во время его работы, при этом частицы носителя агломерируются в гранулы с жидким составом, действующим в качестве связывающего вещества. Процесс гранулирования в псевдооживленном слое обеспечивает равномерное распределение жидкого кремниевого состава в материале носителя. Кроме того, было обнаружено хорошее распределение по размерам, и в результате процесса псевдооживления были получены грануляты с относительно низкой плотностью и пористостью, что считается выгодным для растворения (включая образование коллоидного раствора, который формально является разбавленной суспензией). Этот вариант осуществления является особенно важным в сочетании с использованием ортокремниевой кислоты и/или олигомеров в качестве соединения кремния и присутствием стабилизирующего агента для соединения кремния и, в частности, соединения холина в качестве стабилизирующего агента. Оказалось, что для этого конкретного соединения кремния с его стабилизирующим агентом труднее создать



гранулят с однородным размером гранул с помощью других методов влажного гранулирования.

В предпочтительном варианте осуществления гранулят по изобретению имеет плотность в диапазоне 0,25-0,60 г/см<sup>3</sup>, более предпочтительно 0,30-0,55 г/моль, такую как 0,33-0,36 г/см<sup>3</sup> или 0,40-0,53 г/моль. Эта плотность явно ниже, чем значения плотности, полученные с помощью экструзии-сферонизации, в результате которой получают плотность обычно выше 0,75 г/см<sup>3</sup>.

В предпочтительном варианте осуществления стадия сушки происходит в грануляторе с псевдоожиженным слоем, в котором образуются гранулы. С помощью гранулирования в псевдоожиженном слое могут быть выполнены 3 различные стадии распыления, гранулирования и сушки, и в одном варианте осуществления их выполняют в одной установке для гранулирования. Такие установки для гранулирования в псевдоожиженном слое известны сами по себе, например, установка Glatt с множеством принадлежностей для различных стадий процесса. Установка для гранулирования в псевдоожиженном слое обычно содержит распылительную форсунку, положение и скорость распыления которой можно регулировать. Предпочтительно использовать так называемую верхнюю форсунку. Подходящие скорости распыления находятся в диапазоне 500-2000 г/мин.

В дополнительном варианте осуществления на полученные гранулы может быть нанесено покрытие, которое предпочтительно наносят путем гранулирования в псевдоожиженном слое. При необходимости, такое покрытие может быть нанесено в том же процессе гранулирования в псевдоожиженном слое в одной установке. Покрытие может быть нанесено для изменения вкуса или аромата, для защиты от окисления, для изменения внешнего вида или в качестве энтросолюбильного покрытия. Примерами покрытий являются пленочные покрытия, энтросолюбильные покрытия, покрытия с замедленным высвобождением, покрытия, наносимые из горячего расплава.

В еще одном варианте осуществления гранулирование в псевдоожиженном слое проводят с помощью газа-носителя, предпочтительно воздуха, который нагревают до температуры выше комнатной. Предпочтительная температура газа-носителя составляет по меньшей мере от 50°C до 120°C, и предпочтительно находится в диапазоне 70-100°C. Нагретый газ-носитель дополнительно приводит к сушке материала. В предпочтительном варианте осуществления 25-40 мас.% стабилизированной кремниевой кислоты распыляют на 60-75 мас.% материала носителя, такого как модифицированный крахмал, например, этерифицированный крахмал. Можно комбинировать несколько типов модифицированного крахмала, чтобы изменить распределение частиц по размерам

полученного гранулята. Предпочтительное соотношение между жидким стабилизированным составом кремниевой кислоты и материалом носителя составляет 1:2.

В еще одном варианте осуществления гранулят дозируют и смешивают с напитками и жидкими пищевыми продуктами. Таким образом, в одном варианте осуществления гранулят по изобретению смешивают по меньшей мере с одним из нутриентов, экстрактов растений, белков и различными биологически активными молекулами, а затем упаковывают. Такие смеси также известны под названием «суперфуд». Предпочтительно использовать гранулят с таким распределением частиц по размерам, что по меньшей мере 90 мас.% и предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% или даже 100% частиц имеют диаметр не более 600 мкм. Такое специфическое распределение частиц по размерам позволяет получить идеальное смешивание. Отсутствие крупных частиц (> 600 мкм) сводит к минимуму риск расслоения компонентов смеси.

Потребитель может приготовить питательную композицию путем смешивания смеси и/или гранулята с водой, молочными продуктами (жидкими, такими как молоко, и полужидкими, такими как йогурт), соками, протеиновыми напитками или другими напитками перед употреблением. В качестве альтернативы гранулят может быть упакован в саше или стик-пакет, или другой тип одноразовой упаковки. Содержимое смешивают с напитками и/или (полужидкими) пищевыми продуктами, и сразу же употребляют. Благодаря одноразовой упаковке потребители могут брать продукт с собой в поездку. В другом применении гранулят применяют в качестве сырьевого материала для использования в производстве других твердых галеновых форм, например, таблеток, жевательных таблеток, шипучих таблеток и твердые желатиновых или растительных капсул.

В дополнительном варианте осуществления любая из таких дозированных форм или упаковок может включать дополнительные обычные добавки и питательные вещества, такие как подсластители; ароматизаторы; вспомогательные вещества, такие как агенты, предотвращающие слеживание; микроэлементы, такие как по меньшей мере один из магния, бора, кальция, селена, цинка; витамины, такие как по меньшей мере один из витамина С, витамина D, витамина К.

Для полноты картины следует отметить, что любой из вышеупомянутых вариантов осуществления считается релевантным для любого из аспектов согласно изобретению.

#### Краткое описание чертежей

Эти и другие аспекты изобретения будут дополнительно разъяснены со ссылкой на примеры и фигуры, где

на фиг. 1А показана концентрация кремния в среде растворения, измеренная методом атомной абсорбционной спектроскопии в графитной печи (GFAAS) (элементарный кремний). 500 мг гранул стабилизированной кремниевой кислоты (партия I-160713) инкубировали в аппарате для растворения с использованием 500 мл среды растворения при 37°C и скорости перемешивания 1000 об/мин. Концентрация кремния через 240 минут составила 1,01% (GFAAS) мас./об.;

на фиг. 1В показана концентрация кремния в среде растворения, измеренная колориметрическим методом с применением молибденовой сини (специфическим для мономерной кремниевой кислоты). 500 мг гранул стабилизированной кремниевой кислоты (партия I-160713) инкубировали в аппарате для растворения с использованием 500 мл среды растворения при 37°C и скорости перемешивания 1000 об/мин. Концентрация кремния через 240 минут составила 0,95% (колориметрия) мас./об.

### Примеры

Во всех примерах проценты относятся к массовым процентам, если не указано иное.

### Пример 1

Холина хлорид обрабатывали сухой соляной кислотой. К образовавшемуся раствору холина добавляли тетрахлорид кремния (IV) (отношение  $\text{SiCl}_4$  к хлориду холина: 1 моль на 1-5 моль). Полученный раствор гидролизovali путем добавления воды (лед/ледяная вода) при охлаждении в диапазоне температур от -10 до -30°C. Раствор нейтрализовали путем добавления гидроксида натрия, поддерживая температуру ниже 0°C. Конечное значение pH находилось в пределах 1-1,5. Значение pH измеряли с помощью pH-анализатора, коммерчески доступного от Stratos, типа MS A405, Knick, оснащенного электродом pH с технологией Memosens с системой сравнения  $\text{Ag}/\text{AgCl}_2$  и жидким электролитом KCl. После очистки активированным углем осадок удаляли фильтрованием вместе с активированным углем. Концентрацию в воде уменьшали перегонкой в вакууме до получения препарата, содержащего 2,0-4% кремния по объему, 60-80% хлорида холина по массе и 15-30% воды по массе. Осадки, образовавшиеся при перегонке, удаляли фильтрацией.

Смесь 65,67% натрия крахмала октенилсукцината (Emarusta A1, Matsutani Chemical Industry Co. Ltd., Japan) и 1% трикальцийфосфата добавляли в систему с Flow coater FLO-120 с псевдооживленным слоем (Freund Bldg, Japan). Процесс гранулирования в псевдооживленном слое начинали с установки температуры входящего воздуха на 85°C и распыления 33,33% жидкой холин-стабилизированной кремниевой кислоты на модифицированный крахмал, когда продукт достигал температуры 50°C. После

распыления автоматически начиналась сушка псевдооживленных гранул в установке FLO-120 при температуре продукта 50°C до тех пор, пока содержание воды в гранулах не становилось меньше 3%. В таблице 1 приведен пример распределения частиц по размерам по данным измерения с помощью ситового анализа, иллюстрирующий что 96% частиц имеют размер меньше 595 мкм (30 меш). Плотность составила от 0,408 до 0,525 г/мл. Высушенные гранулы имели концентрацию элементарного кремния от 0,75% до 1,5% (мас./мас.) по данным измерения методом атомной абсорбционной спектроскопии в графитной печи (GFAAS).

Таблица 1. Ситовый анализ гранул холин-стабилизированной кремниевой кислоты, содержащих только натрия крахмала октенилсукцинат в качестве носителя

| Меш (микрон) | % частиц, удерживаемых на сите |
|--------------|--------------------------------|
| 16 (1190)    | 0                              |
| 22 (761)     | 1                              |
| 30 (595)     | 3                              |
| 42 (380)     | 10                             |
| 60 (250)     | 16                             |
| 83 (187)     | 25                             |
| 100 (145)    | 16                             |
| 140 (105)    | 24                             |
| 200 (74)     | 5                              |

Высушенные гранулы имеют концентрацию элементарного кремния от 0,75% до 1,5% (мас./мас.) по данным измерения методом атомной абсорбционной спектроскопии в графитной печи. Неожиданно оказалось, что анализ среды растворения, содержащей 500 мг гранул в 500 мл среды растворения, показывает идентичный профиль при анализе методом GFAAS или колориметрического метода с применением молибденовой сини (см. фиг. 1). Последний является реакционноспособным только в отношении мономерной кремниевой кислоты. Это указывает на то, что процесс гранулирования не приводит к поликонденсации стабилизированной кремниевой кислоты и что она быстро высвобождается в водной среде из крахмального носителя.

Гранулы демонстрируют превосходную стабильность, поскольку концентрация кремния, измеренная колориметрическим методом с применением молибденовой сини, существенно не изменяется при инкубации в герметичном контейнере при 40°C и относительной влажности 75% в течение 6 месяцев (см. таблицу 2).

Таблица 2. Стабильность гранул холин-стабилизированной кремниевой кислоты, инкубированных при 40°C и 75 RH в запечатанном контейнере

| Время инкубации при 40°C / 75% относительной влажности | Концентрация кремния, измеренная колориметрическим методом с применением молибденовой сини % (мас./мас.) |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 месяцев                                              | 1,03                                                                                                     |
| 1 месяцев                                              | 1,07                                                                                                     |

|           |      |
|-----------|------|
| 2 месяца  | 1,07 |
| 3 месяца  | 1,04 |
| 4 месяца  | 1,09 |
| 5 месяцев | 1,09 |
| 6 месяцев | 1,05 |

### Пример 2

Гранулы кремниевой кислоты, полученные в соответствии с примером 1, смешивали с подсластителями, солью и ароматизаторами с использованием следующей рецептуры:

| Ингредиенты                                  | Количество |
|----------------------------------------------|------------|
| Мальтит                                      | 64%        |
| Гранулы стабилизированной кремниевой кислоты | 25%        |
| Хлорид натрия                                | 0,50%      |
| Лимонная кислота                             | 5,25%      |
| Вкусоароматическая добавка грейпфрута        | 3,5%       |
| Вкусоароматическая добавка лимона            | 1%         |
| Смесь: 24% сукралозы, 18% ацесульфам К       | 0,75%      |

Смесь имеет отличные свойства текучести и может быть легко упакована в однодозовые стик-пакеты (по 4 г на стик-пакет). Заполненные стик-пакеты инкубировали при 40°C в течение 6 месяцев для тестирования стабильности ароматизированного гранулята. Как показано в таблице 3, была обнаружена превосходная стабильность и не происходило взаимодействия между стабилизированной кремниевой кислотой и добавленными соединениями.

Таблица 3. Стабильность смеси гранул холин-стабилизированной кремниевой кислоты с подсластителями и вкусоароматическими добавками, инкубированной при 40°C и 75 RH в стик-пакете

| Время инкубации при 40°C / 75 % относительной влажности | Концентрация кремния GFAAS % (мас./мас.) | Концентрация кремния методом с применением молибденовой сини % (мас./мас.) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 0 месяцев                                               | 0,27                                     | 0,27                                                                       |
| 1 месяц                                                 | 0,25                                     | 0,24                                                                       |
| 3 месяца                                                | 0,26                                     | 0,26                                                                       |
| 6 месяцев                                               | 0,26                                     | 0,25                                                                       |

### Пример 3

Хлорид холина обрабатывали сухой соляной кислотой. К образовавшемуся раствору холина добавляли тетрахлорид кремния (IV) (отношение  $\text{SiCl}_4$  к хлориду холина: 1 моль на 1-5 моль). Полученный раствор гидролизovali путем добавления воды (лед/ледяная вода) при охлаждении в диапазоне температур от -10 до -30°C. Раствор нейтрализовали путем добавления гидроксида натрия и поддержания температуры ниже 0°C. Конечное значение pH находится в пределах 1-1,5. Значение pH измеряли с помощью pH-анализатора, коммерчески доступного от Stratos, типа MS A405, Knick, оснащенного электродом pH с технологией Memosens с системой сравнения  $\text{Ag}/\text{AgCl}_2$  и жидким

электролитом KCl. После очистки активированным углем осадок удаляли фильтрованием вместе с активированным углем. Концентрацию в воде уменьшали перегонкой в вакууме до получения препарата, содержащего 2,0-4% кремния по объему, 60-80% хлорида холина по массе и 15-30% воды по массе. Осадки, образовавшиеся при перегонке, удаляли фильтрацией.

Модифицированные крахмалы, т.е. октилсукцинатный крахмал, коммерчески доступный как Capsul HS (Ingredion) и декстрин (Crystal Tex 626, Ingredion), и их комбинации используют в качестве носителей для жидкой холин-стабилизированной кремниевой кислоты (ch-OSA) в аппарате с псевдоожиженным слоем типа GPCG 1.1 (Glatt) в лабораторном масштабе. Рецептúra приведена в таблице 4. Сухой крахмал и декстрин псевдоожижали потоком горячего входящего воздуха при температуре 80-100°C, что приводило к максимальной температуре продукта в диапазоне 60-70°C. Холин-стабилизированную кремниевую кислоту распыляли на носитель через верхнюю форсунку, что приводило в результате к образованию гранул, которые сушили в том же аппарате до получения потери при сушке менее 3,5%. В зависимости от рецептуры плотность высушенных гранул составляла от 330 до 360 г/л. Ситовый анализ показал, что более 90% частиц имеют размер менее 600 мкм (см. таблицу 5). Использование декстрина приводит к уменьшению количества пыли (т.е. частиц размером менее 100 мкм), что улучшает технологичность и сыпучесть полученного гранулята.

Таблица 4. Состав препаратов, изготовленных в аппарате с псевдоожиженным слоем типа GPCG 1.1 (Glatt)

| Препарат | ch-OSA (г) | Капсула HS (г) | Crystal tex 626 (г) |
|----------|------------|----------------|---------------------|
| A47-01   | 500        | 1000           | -                   |
| A47-03   | 750        | 1500           | -                   |
| A47-04   | 750        | 1000           | 500                 |

Таблица 5. Ситовый анализ препаратов, изготовленных в аппарате с псевдоожиженным слоем типа GPCG 1.1 (Glatt)

| Размер частиц | A47-01 | A47-03 | A47-04 |
|---------------|--------|--------|--------|
| % > 800 мкм   | 0      | 0      | 2      |
| % 600-800 мкм | 0      | 0      | 2      |
| % 400-600 мкм | 4      | 0      | 6      |
| % 200-400 мкм | 14     | 18     | 56     |
| % 100-200 мкм | 48     | 70     | 34     |
| < 100 мкм     | 34     | 12     | 0      |

#### Пример 4

Пример 3 повторяли со смесью 8 кг Capsul HS и 4 кг Crystal Tex 626, которую использовали в качестве носителя для 6 кг холин-стабилизированной кремниевой кислоты в системе GPCG15 (Glatt) более крупного полупромышленного масштаба, но с

использованием входящего воздушного потока с температурой только 65°C, что привело к максимальной температуре продукта 53°C. В этих условиях процесс с псевдооживленным слоем в полупромышленном масштабе приводит к получению гранулята с более чем 90% частиц, имеющих размер менее 600 мкм (см. таблицу 6). Из-за использования более высокой скорости распыления в эксперименте А47-06, чем в эксперименте А47-05 в диапазоне 500-2000 г/моль, гранулы становятся более крупными, а очень мелкие частицы (пыль, <100 мкм) удаляются.

Таблица 6. Ситовой анализ препаратов, изготовленных в аппарате с псевдооживленным слоем типа GPCG 15 полупромышленного масштаба (Glatt)

| Размер частиц | A47-05 | A47-06 |
|---------------|--------|--------|
| % > 800 мкм   | 1      | 3      |
| % 600-800 мкм | 1      | 4      |
| % 400-600 мкм | 5      | 16     |
| % 200-400 мкм | 48     | 49     |
| % 100-200 мкм | 42     | 28     |
| < 100 мкм     | 3      | 0      |

Концентрация кремния во всех препаратах как для лабораторного, так и для полупромышленного масштаба составила от 0,99 до 1,05% (мас./мас.). Содержание воды в препаратах составило от 2 до 3% (мас./мас.).

#### Пример 5

Пример 4 повторяли на промышленном уровне: 140,8 кг Capsul HS и 70,4 кг Crystal Тех 626 использовали в качестве носителя для 105,6 кг холин-стабилизированной кремниевой кислоты в системе с псевдооживленным слоем GPCG 300, оснащенной верхней распылительной форсункой. Твердые материалы нагревали до 53°C, используя температуру воздуха на входе 65°C, с последующим распылением холин-стабилизированной кремниевой кислоты в псевдооживленный слой со скоростью распыления 540-1800 г/мин и под давлением 2 бара. Для сушки использовали поступающий воздух с аналогичной температурой, в результате чего содержание влаги в конечном грануляте составило 3-4%.

Насыпная плотность полученных гранул составила 0,356 г/см<sup>3</sup> и 93% частиц имели размер менее 600 мкм, и 94% частиц имели размер по меньшей мере 125 мкм. Распределение частиц по размерам показано в таблице 7, которая демонстрирует, что распределение частиц по размерам, полученное в эксперименте в промышленном масштабе, существенно не отличается от экспериментов в лабораторном масштабе. Общий выход процесса составил 293 кг гранул.

Образцы отбирали случайным образом для проверки однородности. Результаты, представленные в таблице 8, демонстрируют образование гомогенного продукта. Это подтверждает, что промышленный процесс гранулирования не приводит к

поликонденсации стабилизированной кремниевой кислоты, поскольку анализ методом GFAAS и с применением молибденовой сини не выявил различий в концентрации кремния.

Таблица 7. Ситовой анализ гранулята, полученного на промышленном уровне с помощью аппарата с псевдоожиженным слоем типа GPCG 300 (Glatt)

| Размер частиц  | Партия 18G26 |
|----------------|--------------|
| % > 1180 мкм   | 0,61         |
| % 600-1180 мкм | 6,3          |
| % 400-600 мкм  | 18,1         |
| % 200-400 мкм  | 62,3         |
| % 125-200 мкм  | 7,1          |
| < 125 мкм      | 5,5          |

Таблица 8. Химический анализ случайно выбранных образцов гранулята, изготовленного в аппарате с псевдоожиженным слоем типа GPCG 300 (Glatt)

| Партия образцов 18G26 | Концентрация кремния GFAAS % (мас./мас.) | Концентрация кремния методом с применением молибденовой сини % (мас./мас.) | Хлорид холина % (мас./мас.) | Влажность % (мас./мас.) |
|-----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1                     | 1,06                                     | 0,96                                                                       | 25,0                        | 3,54                    |
| 2                     | 0,99                                     | 1,00                                                                       | 24,9                        | 3,81                    |
| 3                     | 1,00                                     | 0,99                                                                       | 25,2                        | 3,92                    |

#### Пример 6

Гранулят, полученный в примере 1, прессовали в таблетки, используя следующую рецептуру:

- 200 мг гранулята холин-стабилизированной кремниевой кислоты,
- 90,01 мг микрокристаллической целлюлозы,
- 6 мг стеарата кальция,
- 3,99 мг трикальцийфосфата,
- 3 мг шеллака.

Было обнаружено, что таблетка является стабильной при упаковке в алюминиево-алюминиевую фольгу и инкубации при 40°C и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев, поскольку анализ методом GFAAS и с применением молибденовой сини не выявил различий в концентрации кремния, и время распадаемости оставалось одинаковым во времени (таблица 9).

Таблица 9. Стабильность таблеток, упакованных в герметичные алюминиево-алюминиевые пакеты и инкубированных при 40°C и относительной влажности 75%

|                                                                         | Исходное состояние | 1 месяц | 3 месяца |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|----------|
| Концентрация кремния методом GFAAS, мг/таблетка                         | 2,06               | 2,03    | 1,94     |
| Концентрация кремния метод с применением молибденовой сини, мг/таблетка | 1,90               | 1,95    | 1,94     |
| Время распадаемости                                                     | 47'30''            | 52'30'' | 48'55''  |



## Пример 7

Гранулят, полученный в примере 1, прессовали в жевательные таблетки, используя следующую рецептуру:

- 500 мг гранулята холин-стабилизированной кремниевой кислоты,
- 1,25 г микрокристаллической целлюлозы,
- 650 мг адвантозы,
- 10 мг сукралозы,
- 300 мг мальтодекстрина,
- 100 мг стеарата магния,
- 30 мг имбирно-лимонной вкусоароматической добавки,
- 30 мг банановой вкусоароматической добавки,
- 45 мг аскорбиновой кислоты.

Было обнаружено, что таблетка является стабильной при упаковке в алюминиево-алюминиевую фольгу и инкубации при 40°C и относительной влажности 75% в течение 3 месяцев, поскольку анализ методом GFAAS и с применением молибденовой сини не выявил различий в концентрации кремния, которая также не изменялась во времени (таблица 10).

Таблица 10. Стабильность жевательных таблеток, упакованных в герметичные алюминиево-алюминиевые пакеты и инкубированных при 40°C и относительной влажности 75%

|                                                                        | Исходное состояние | 1 месяц | 3 месяца |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------|----------|
| Концентрация кремния методом GFAAS, мг/таблетка                        | 5,05               | 4,99    | 5,00     |
| Концентрация кремния метод с применением молибденовой сини мг/таблетка | 4,98               | 4,89    | 4,90     |
| Время распадаемости                                                    | 47'30''            | 52'30'' | 48'55''  |

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водорастворимый кремнийсодержащий гранулят, содержащий
  - соединение кремния формулы  $Y_xSi(OH)_{4-x}$  или его олигомер, где Y представляет собой необязательно замещенный  $(C_1-C_4)$ алкил,  $(C_2-C_5)$ алкенил,  $(C_1-C_4)$ алкокси, amino и где x равен 0-2, и
  - крахмальный материал, растворимый в холодной воде.
2. Водорастворимый гранулят по п. 1, дополнительно содержащий стабилизирующий агент, ингибирующий полимеризацию соединения кремния.
3. Водорастворимый гранулят по п. 2, в котором стабилизирующий агент выбран из группы аминокислот, пептидов, органических кислот, фенола и полифенольных соединений, многоатомных спиртов, таких как мальтодекстрин, четвертичные аммониевые соединения и альдегиды, предпочтительно, стабилизирующий агент представляет собой или содержит четвертичное аммониевое соединение, такое как холин.
4. Водорастворимый гранулят по любому из пп. 1-3, где соединение кремния выбрано из группы, состоящей из ортокремниевой кислоты или ее олигомера ( $x = 0$  в формуле), и моно $(C_1-C_4)$ алкил-трисиланола и комбинаций, предпочтительно соединение кремния представляет собой ортокремниевую кислоту или ее олигомер.
5. Водорастворимый гранулят по любому из предшествующих пунктов, где гранулят представляет собой псевдооживленный гранулят, полученный в результате гранулирования в псевдооживленном слое.
6. Водорастворимый гранулят по любому из предшествующих пунктов, где гранулят имеет плотность в диапазоне 0,30-0,60 г/см<sup>3</sup>.
7. Водорастворимый гранулят по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере 90 мас.% и предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% гранул имеют диаметр не более 600 мкм, и предпочтительно по меньшей мере 80 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% гранул имеют диаметр по меньшей мере 100 мкм.
8. Водорастворимый гранулят по любому из предшествующих пунктов, где крахмальный материал, растворимый в холодной воде, содержит крахмал, который был химически модифицирован.
9. Водорастворимый гранулят по п. 8, где крахмал был химически модифицирован органической кислотой в этерифицированный крахмал или его соль, например, в октилсукцинат крахмала или его щелочную соль.
10. Водорастворимый гранулят по любому из предшествующих пунктов, предпочтительно по п. 9, где крахмальный материал, растворимый в холодной воде,

содержит декстрин или мальтодекстрин.

11. Водорастворимый гранулят по любому из предшествующих пунктов, где концентрация кремния находится в диапазоне 0,5-2,0 мас.% в расчете на общую массу гранулята.

12. Способ получения водорастворимого кремнийсодержащего гранулята, включающий следующие стадии:

- обеспечение наличия жидкого состава соединения кремния формулы  $Y_xSi(OH)_{4-x}$  или его олигомера, где Y представляет собой необязательно замещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)алкенил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, amino, и где x равен 0-2, и предпочтительно x = 0;

- обеспечение наличия крахмального материала, растворимого в холодной воде, и

- смешивание жидкого состава и крахмального материала, растворимого в холодной воде, таким образом, что соединение кремния адсорбируется на крахмальном материале с образованием кремнийсодержащих гранул.

13. Способ по п. 12, где жидкий состав дополнительно содержит стабилизирующий агент, ингибирующий полимеризацию соединения кремния, при этом указанный стабилизирующий агент предпочтительно выбирают из группы, состоящей из аминокислот, пептидов, органических кислот, фенола и полифенольных соединений, полиспиртов, таких как мальтодекстрин, четвертичных аммониевых соединений и альдегидов, более предпочтительно стабилизирующий агент представляет собой или содержит четвертичное аммониевое соединение, такое как холин.

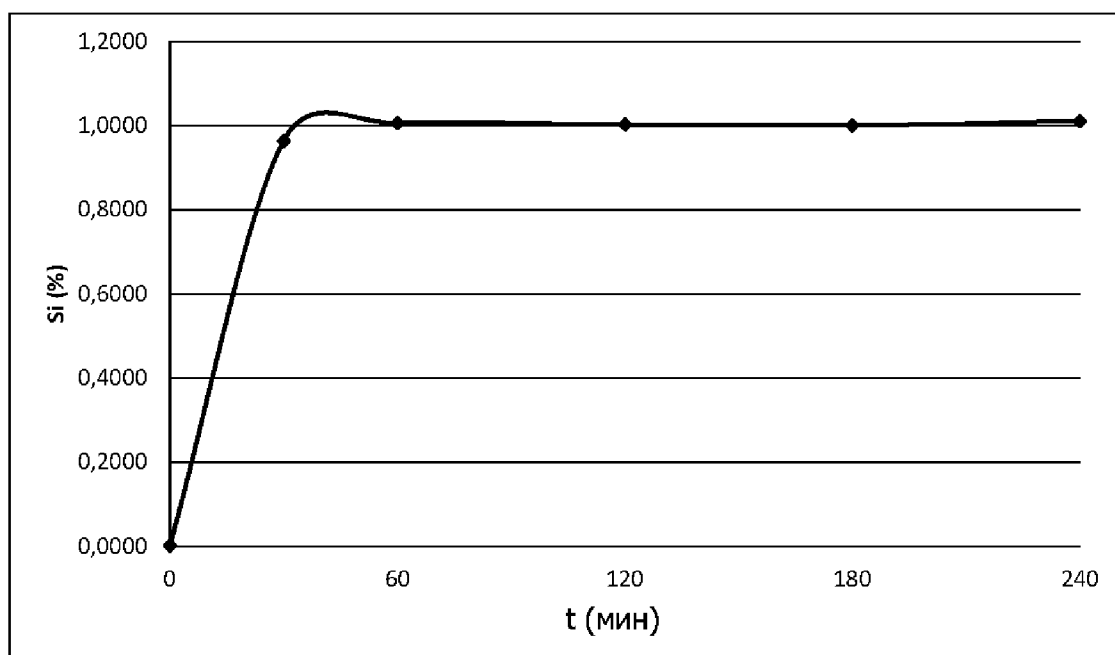
14. Способ по п. 12 или 13, где крахмальный материал подают в гранулятор с псевдооживленным слоем для псевдооживления, и жидкий состав распыляют в гранулятор с псевдооживленным слоем во время его работы, причем частицы крахмального материала агломерируются в гранулы, при этом жидкий состав действует в качестве связывающего вещества.

15. Гранулят, который можно получить способом по любому из пп. 12-14.

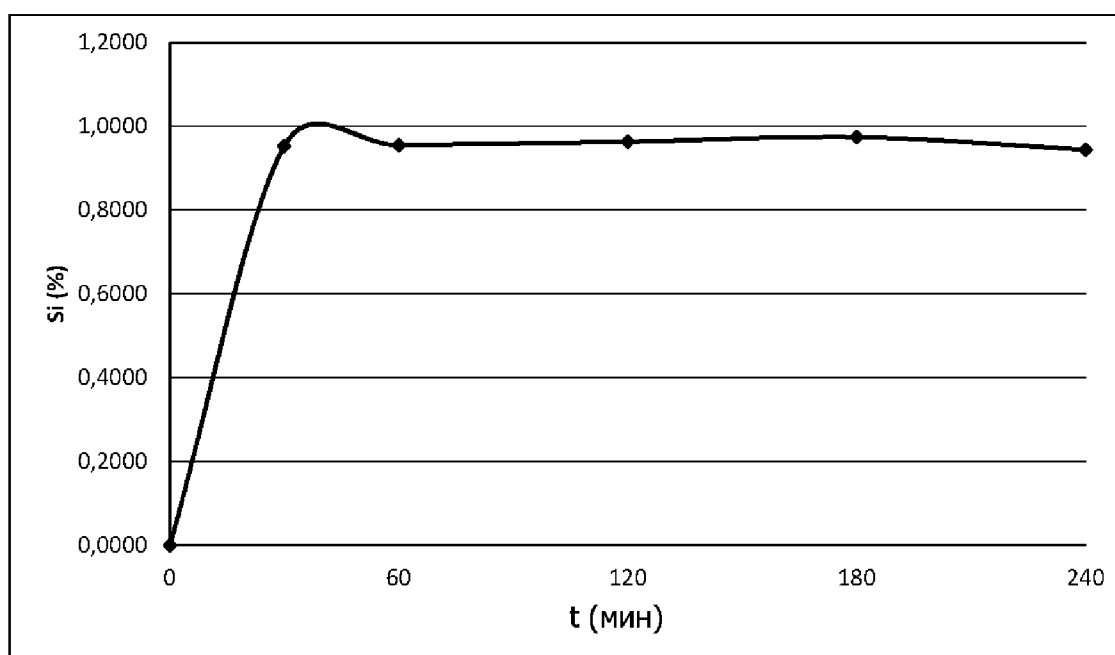
16. Галеновая или питательная композиция, такая как упаковка или дозированная форма, содержащая гранулят по любому из пп. 1-11 или 15.

17. Применение питательной композиции по п. 16 в качестве пищевой добавки или кормовой добавки после растворения и/или диспергирования в воде, напитке и/или другом водном растворе или дисперсии.

18. Галеновая композиция по п. 16 для применения для профилактики, ингибирования и/или лечения заболеваний, связанных с потерей костной массы и дегенерацией хряща, утраты качества волос и ногтей, алопеции и заболеваний, связанных со старением кожи.



Фиг. 1А



Фиг. 1В