



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112384077 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 08

(21) 申请号 201880095357.9

(22) 申请日 2018.07.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112384077 A

(43) 申请公布日 2021.02.19

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.04

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/068365 2018.07.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/007484 DE 2020.01.09

(73) 专利权人 西姆莱斯有限公司
地址 德国霍尔茨明登

(72) 发明人 珍妮·韦斯布洛特
迈克尔·巴克斯 丽塔·拉格斯
奥尔加·保利

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 丁永凡 蒋静静

(51) Int.Cl.
A23G 4/06 (2006.01)
A23L 27/20 (2016.01)
A23L 27/30 (2016.01)
A23L 27/00 (2016.01)
A23L 29/30 (2016.01)
A23L 33/125 (2016.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2018028770 A1, 2018.02.15
EP 2186506 A1, 2010.05.19
W0 2017165882 A1, 2017.09.28
CN 107890074 A, 2018.04.10

审查员 庞秀萍

权利要求书4页 说明书11页

(54) 发明名称

难溶性冷却物质的增溶

(57) 摘要

本发明涉及一种用于生产冷却颗粒物的冷却组合物,所述冷却组合物包含溶剂组分以及溶解在所述溶剂组分中的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。本发明进一步涉及包含根据本发明的冷却组合物的冷却颗粒物、包含冷却颗粒物的口服制剂、冷却颗粒物的新用途、生产冷却颗粒物的方法以及将溶剂组分用于溶解冷却剂的用途。

1. 一种用于生产冷却颗粒物的冷却组合物,所述冷却组合物由以下各项组成:
 - (A) 溶剂组分,其由以下各项组成:
 - i) 2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯
 - 和/或
 - ii) (2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯
 - 以及溶解在所述溶剂组分中的
 - (B) 基于所述冷却组合物的总重量为0.5 wt%至12 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂。
2. 根据权利要求1所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量包含0.5 wt%至6 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂
- 或者
- 包含6 wt%至12 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂。
3. 根据权利要求2所述的冷却组合物,其中所述冷却组合物基于其总重量包含1 wt%至4 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂
- 或者
- 包含6.5 wt%至10 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂。
4. 根据权利要求2所述的冷却组合物,其中所述冷却组合物基于其总重量包含1.5 wt%至3 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂
- 包含7 wt%至9 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的冷却组合物,其中,2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯是2-羟丙基[(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基]碳酸酯。
6. 根据权利要求1至4中任一项所述的冷却组合物,其中,(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯是[(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基](2S)-2-羟基丙酸酯。
7. 根据权利要求1至4中任一项所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含2 wt%至20 wt%的2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯。
8. 根据权利要求7所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含4 wt%至15 wt%的2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯。
9. 根据权利要求7所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含6.4 wt%至11.8 wt%的2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯。
10. 根据权利要求1至4中任一项所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含55 wt%至75 wt%的(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯。
11. 根据权利要求10所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含60 wt%至70 wt%的(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯。

12. 根据权利要求10所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含63 wt%至67 wt%的(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯。

13. 一种用于生产冷却颗粒物的冷却组合物,所述冷却组合物包含以下各项:

(A) 溶剂组分,其包含以下各项:

i) 2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯

和/或

ii) (2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯,

其中,所述冷却组合物基于其总重量含有大于50 wt%的所述溶剂组分(A),

以及溶解在所述溶剂组分中的

(B) 基于所述冷却组合物的总重量为0.5 wt%至12 wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺作为冷却剂。

14. 根据权利要求13所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量含有88 wt%至99.5 wt%的所述溶剂组分(A)。

15. 根据权利要求14所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量含有90 wt%至94 wt%的所述溶剂组分(A)。

16. 根据权利要求13所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量额外含有0.5 wt%至8 wt%的中链甘油三酯。

17. 根据权利要求16所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量额外含有4 wt%至7.5 wt%的中链甘油三酯。

18. 根据权利要求16所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量额外含有5 wt%至7 wt%的中链甘油三酯。

19. 根据权利要求16所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量含有80 wt%至99 wt%的所述溶剂组分(A)。

20. 根据权利要求19所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量含有80.5 wt%至95.5 wt%的所述溶剂组分(A)。

21. 根据权利要求19所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量含有81 wt%至94.5 wt%的所述溶剂组分(A)。

22. 根据权利要求13所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物额外含有N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺。

23. 根据权利要求22所述的冷却组合物,其中,N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺是(1R,2S,5R)-N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺。

24. 根据权利要求13所述的组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含15 wt%至35 wt%的N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺。

25. 根据权利要求24所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含20 wt%至30 wt%的N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺。

26. 根据权利要求24所述的冷却组合物,其中,所述溶剂组分基于其总重量包含23 wt%至27 wt%的N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺。

27. 根据权利要求13所述的冷却组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量含有大于65 wt%的所述溶剂组分(A)。

28. 根据权利要求13所述的组合物,其中,所述冷却组合物基于其总重量含有大于80 wt%的所述溶剂组分(A)。

29. 一种包含根据权利要求1至28中任一项所述的冷却组合物的冷却颗粒物。

30. 根据权利要求29所述的冷却颗粒物,其中,借助于根据ISO ISO13320:2009-10的激光衍射所测定,所述冷却颗粒物的平均粒径D50在10 μm 至2000 μm 的范围内。

31. 一种包含根据权利要求29或30所述的冷却颗粒物或者根据权利要求1至28中任一项所述的冷却组合物的口服制剂。

32. 根据权利要求31所述的口服制剂,其中,所述口服制剂是饮料、口香糖、漱口水、牙膏、唇膏或糖果。

33. 根据权利要求31或32所述的口服制剂,其包含:a) 5 wt%至95 wt%的口香糖胶基,b) 5 wt%至95 wt%的填料和甜味剂,c) 0.1 wt%至15 wt%的调味剂,d) 0.2 wt%至4 wt%的根据权利要求29或30中任一项所述的冷却颗粒物。

34. 一种将根据权利要求29或30中任一项所述的冷却颗粒物或者根据权利要求1至28中任一项所述的冷却组合物用于通过生理冷却效果在口服制剂中赋予清爽感的用途。

35. 一种将根据权利要求1至28中任一项所述的冷却组合物用于封装方法的用途。

36. 根据权利要求35所述的用途,其中所述封装方法是喷雾干燥或喷墨造粒。

37. 一种用于生产冷却颗粒物的方法,其包括以下步骤:

- 生产或提供根据权利要求1至28中任一项所述的冷却组合物,
- 储存所述生产或提供的冷却组合物,
- 生产或提供基质材料,
- 执行封装方法,从而得到冷却颗粒物,在所述冷却颗粒物中,所述冷却组合物由所述基质材料包封。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中,所述封装方法为喷雾干燥、喷雾造粒、熔体造粒、凝聚、凝结、挤出、熔体挤出、乳化法、包衣或其他合适的封装方法。

39. 根据权利要求37所述的方法,其中,所述基质材料为淀粉、改性淀粉、纤维素或羟丙基纤维素、果胶、糊精、海藻酸、凝结多糖、鹿角菜胶、甲壳素、壳聚糖、普鲁兰多糖、阿拉伯树胶、天然脂肪、天然蜡、蛋白质,和/或虫胶。

40. 根据权利要求38所述的方法,其中,所述基质材料为淀粉、改性淀粉、纤维素或羟丙基纤维素、果胶、糊精、海藻酸、凝结多糖、鹿角菜胶、甲壳素、壳聚糖、普鲁兰多糖、阿拉伯树胶、天然脂肪、天然蜡、蛋白质,和/或虫胶。

41. 根据权利要求39所述的方法,其中所述天然蜡是蜂蜡和/或巴西棕榈蜡,和/或所述蛋白质是明胶。

42. 根据权利要求37至41中任一项所述的方法,其中,所述生产或提供的冷却组合物的储存在15°C与65°C之间的温度下进行。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中,所述生产或提供的冷却组合物的储存在18°C与35°C之间的温度下进行。

44. 根据权利要求42所述的方法,其中,所述生产或提供的冷却组合物的储存在20°C与25°C之间的温度下进行。

45. 根据权利要求37至41中任一项所述的方法,其中,所述生产或提供的冷却组合物的

储存发生在不供应热能的情况下。

46. 根据权利要求37至41中任一项所述的方法, 其中, 借助于根据ISO ISO13320:2009-10的激光衍射所测定, 所述冷却颗粒物的平均粒径D50在10 μm 至2000 μm 的范围内。

47. 一种溶剂组分用于溶解冷却剂的用途, 所述溶剂组分包含以下各项:

i) 2-羟丙基 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 碳酸酯

和/或

ii) (2-异丙基-5-甲基-环己基) 2-羟基丙酸酯,

其中, 所述冷却剂是: 基于所述溶剂组分和所述冷却剂的总重量为0.5 wt%至12 wt%的 (1R, 2S, 5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺。

难溶性冷却物质的增溶

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于生产冷却颗粒物的冷却组合物,该冷却组合物包含溶剂组分以及溶解在该溶剂组分中的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。本发明进一步涉及包含根据本发明的冷却组合物的冷却颗粒物。此外,本发明还涉及包含冷却颗粒物的口服制剂以及冷却颗粒物的用途。最后,本发明还提供了一种用于生产冷却颗粒物的方法,并描述了一种将溶剂组分用于溶解冷却剂的用途。

背景技术

[0002] 现有技术中描述了冷却颗粒物的生产方法。在EP 2 801 263 A1中,以喷雾造粒法封装冷却组合物。该方法中使用的所述冷却组合物包含冷却剂和至少一种疏水化合物,且可选地包含醇类。在执行喷雾造粒法前,在最高达100℃的高温下溶解所述冷却组合物的组分,然后将其保持在35℃至65℃的高温下,直到进一步加工,以防止所述组分,尤其是所述冷却剂的再结晶。

[0003] 现有技术所述方法的缺点在于,所使用的冷却组合物不具有储存稳定性,且在使用前必须一直保持在高温下。为了将所述组合物保持在该高温下,需要专用设备来为所使用的离析物保温。另一方面,在加热所述组合物并对其保温的过程中需消耗大量的能量,这会导致生产成本增加。

[0004] 现有技术所述方法的另一个缺点在于,由于必须对所述溶解的组合物保温,这使得无法或极难运输所生产的组合物,进而使得所述组合物的溶解过程和后续使用必须在同一地点进行。对于现有技术中所述的组合物,目前尚无法实现将所述溶解的组合物装入桶内并在正常外部温度下,甚至可能在冬天的低温下,进行后续运输或储存。

[0005] 由于在没有持久加热的情况下无法储存或运输所述组合物,并且必须在进一步加工的地点先溶解或生产所述组合物,因此必须将现有技术中已知的所述组合物的各组分划分成不同的组分,在加热情况下混合这些组分,然后将其溶解进而生产所述组合物。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供不具有已知冷却组合物的上述缺点的冷却组合物。具体地,本发明的目的是提供满足至少一个以下要求的冷却组合物,即:

[0007] -可在生产车间中以常温储存在15℃至30℃的温度范围内,而无需额外加热所述组合物

[0008] 以及

[0009] -可在没有特殊预防措施的情况下运输,且所述组合物的各组分不发生结晶。

[0010] 根据本发明,通过一种用于生产冷却颗粒物的冷却组合物实现了该目的,该冷却组合物由以下各项组成或包含以下各项:

[0011] (A) 溶剂组分,其由以下各项组成或包含以下各项:

[0012] i) 2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯

[0013] 和/或

[0014] ii) (2-异丙基-5-甲基-环己基) 2-羟基丙酸酯

[0015] 以及溶解在该溶剂组分中的

[0016] (B) 基于所述组合物的总重量的0.5wt%至12wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺(CAS号:68489-09-8;FEMA号:4681)作为冷却剂。

[0017] 令人惊讶的是,结果显示冷却剂(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺可溶于2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯、(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯或者这两种化合物的混合物,并且所得到的溶液在25℃或更低的温度下可稳定储存数天或数周。这是尤其令人惊讶的,因为(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯是一种熔点大约为40℃的固体。基于所述组合物的总重量,可溶解最多达12wt%的冷却剂。

[0018] 在本发明的一个实施例中,所述组合物额外包含N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺。我们的研究显示,同为固体的N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺不能溶解所述冷却剂,也不能使N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺和通过加热冷却得到的所述冷却剂的熔融物结晶。然而,N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺的添加可稳定根据本发明的组合物,从而不发生结晶。就这方面而言,这是尤其令人惊讶的,因为技术人员可预计,如果添加更多固体,将降低其他固体的最大溶解度,反而会促进已溶解固体的结晶。技术人员已知的这一效果被用在例如盐析的情况中,其中,通过添加盐,将水溶性物质从水相中置换出来。

[0019] 在本发明中,将N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺分配到组(A),即溶剂组分,即使在不添加其他化合物的情况下,该化合物本身不适用于长时间溶解(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。在本发明中,它用作溶液稳定剂,并可改善所有溶剂组分在(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺溶解度方面的溶解能力。

[0020] 根据本发明,冷却组合物因此尤其优选用于生产冷却颗粒物,所述冷却组合物包含

[0021] (A) 溶剂组分,其由以下各项组成或包含以下各项:

[0022] i) 2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯

[0023] 以及

[0024] ii) (2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯

[0025] 以及

[0026] iii) N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺

[0027] 以及溶解在该溶剂组分中的

[0028] (B) 基于所述组合物总重量的0.5wt%至12wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺(CAS号:68489-09-8;FEMA号:4681)作为冷却剂。

[0029] 我们的研究非常令人惊讶地显示,2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯、(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯和N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺的组

合尤其适合溶解 (1R,2S,5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺,并且所得到的溶液可在25℃或更低的温度下在特别长的时间内保持稳定,且各组分不发生结晶。

[0030] 根据本发明,优选冷却组合物,其中N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺是 (1R,2S,5R) -N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺 (CAS号:68489-00-9)。

[0031] 根据本发明,优选冷却组合物,其中2-羟丙基 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 碳酸酯是2-羟丙基 [(1R,2S,5R) -2-异丙基-5-甲基-环己基] 碳酸酯 (CAS号:260781-16-6)。

[0032] 令人惊讶的是,我们自己的研究显示,根据本发明使用的在此所述化合物的非对映异构体在 (1R,2S,5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺溶解度方面表现出良好的特性。

[0033] 根据本发明,优选冷却组合物,其中 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 2-羟基丙酸酯是 [(1R,2S,5R) -2-异丙基-5-甲基-环己基] (2S) -2-羟基丙酸酯 (CAS号:61597-98-6)。

[0034] 令人惊讶的是,我们自己的研究显示,在此所述的根据本发明使用的化合物的非对映异构体在 (1R,2S,5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺溶解度方面表现出良好的特性。

[0035] 根据本发明,尤其优选的是,所使用的N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺是 (1R,2S,5R) -N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺 (CAS号:68489-00-9),所使用的2-羟丙基 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 碳酸酯是2-羟丙基 [(1R,2S,5R) -2-异丙基-5-甲基-环己基] 碳酸酯 (CAS号:260781-16-6),且所使用的 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 2-羟基丙酸酯是 [(1R,2S,5R) -2-异丙基-5-甲基-环己基] (2S) -2-羟基丙酸酯 (CAS号:61597-98-6)。

[0036] 我们的研究令人惊讶地显示,根据本发明使用的所述化合物的所述三种非对映异构体的组合使得在 (1R,2S,5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺溶解度方面有出色的特性。

[0037] 上述所述溶剂组分的非对映异构体已被证明是特别有益的,因为它们不仅实现了出色增溶 (1R,2S,5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺,而且还具有冷却效果,从而进一步改善了根据本发明的所述组合物的冷却效果。

[0038] 根据本发明,优选冷却组合物,其中所述溶剂组分分别基于其总重量

[0039] 包含2wt%至20wt%、优选地4wt%至15wt%、更优选地6.4wt%至11.8wt%的2-羟丙基 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 碳酸酯,

[0040] 和/或

[0041] 包含55wt%至75wt%、优选地60wt%至70wt%、更优选地63wt%至67wt%的 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 2-羟基丙酸酯,

[0042] 和/或

[0043] 包含15wt%至35wt%、优选地20wt%至30wt%、更优选地23wt%至27wt%的N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺。

[0044] 优选根据本发明的冷却组合物,其中该组合物基于其总重量含有88wt%至99.5wt%、优选地90wt%至94wt%的溶剂组分(A)。

[0045] 优选根据本发明的冷却组合物,其中该组合物基于其总重量额外含有0.5wt%至8wt%、优选地4wt%至7.5wt%、更优选地5wt%至7wt%的中链甘油三酯。

[0046] 我们的研究令人惊讶地显示,中链甘油三酯的添加可进一步改善(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺在溶液中的稳定性。这个结果令人惊讶之处在于,中链甘油三酯被视为(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺的不良溶剂。如果添加不良溶剂,技术人员可预计,溶解的物质从溶剂中结晶出来。令人惊讶的是,在本发明,却不是如此。在最多8wt%的比例下,中链甘油三酯可稳定所述溶液。

[0047] 中链甘油三酯(MCTs)或MCT脂肪是含有中链脂肪酸的甘油三酯。中链脂肪酸包含己酸(C 6:0)、辛酸(C 8:0)、癩酸(C 10:0)和月桂酸(C 12:0)。这些是饱和脂肪酸,主要发现于热带植物油,诸如椰子脂(大约60%)和棕榈仁油(大约55%),以及黄油中。它们也少量含于乳脂中(大约10%)。在工业上,通过水解椰子脂和棕榈仁油、分馏中链脂肪酸以及后续与甘油酯化,来得到中链甘油三酯。纯中链甘油三酯是无色至淡黄色的,具有中性气味和味道,粘度非常低。

[0048] 根据本发明,中链甘油三酯优选地含有50-80%辛酸C8、25-45%癩酸C10、最多3%月桂酸和最多2%己酸。

[0049] 优选根据本发明的冷却组合物,其中该组合物基于其总重量含有大于50wt%、优选地大于65wt%、更优选地大于80wt%的溶剂组分(A)。

[0050] 尤其优选根据本发明的冷却组合物,其中该组合物基于其总重量含有80wt%至99wt%、优选地80.5wt%至95.5wt%、更优选地81wt%至94.5wt%的溶剂组分(A)。

[0051] 尤其优选根据本发明的冷却组合物,其中该组合物基于其总重量分别包含0.5wt%至6wt%、优选地1wt%至4wt%、更优选地1.5wt%至3wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺(FEMA 4681)作为冷却剂。

[0052] 如果根据本发明的冷却组合物要直接用在液态半成品或成品中,则特别优选冷却剂比例为0.5wt%至6wt%的所述冷却组合物。

[0053] 尤其优选根据本发明的冷却组合物,其中该组合物基于其总重量分别包含6wt%至12wt%、优选地6.5wt%至10wt%、更优选地7wt%至9wt%的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺(FEMA 4681)作为冷却剂。

[0054] 如果根据本发明的冷却组合物要用于生产冷却颗粒物或者用在固态半成品或成品中,则特别优选冷却剂比例为6wt%至12wt%的所述冷却组合物。

[0055] 根据本发明,因此尤其优选用于生产冷却颗粒物的冷却组合物,该组合物包含

[0056] (A) 溶剂组分,基于其总重量,其由以下各项组成或包含以下各项:

[0057] i) 2wt%至20wt%、优选地4wt%至15wt%、更优选地6.4wt%至11.8wt%的2-羟丙基[(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基]碳酸酯(CAS号:260781-16-6)

[0058] 以及

[0059] ii) 55wt%至75wt%、优选地60wt%至70wt%、更优选地63wt%至67wt%的[(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基](2S)-2-羟基丙酸酯(CAS号:61597-98-6)

[0060] 以及

[0061] iii) 15wt%至35wt%、优选地20wt%至30wt%、更优选地23wt%至27wt%的(1R,2S,5R)-N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺(CAS号:68489-00-9),

[0062] 以及溶解在该溶剂组分中的

[0063] (B) 基于所述组合物的总重量为0.5wt %至12wt %的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺(CAS号:68489-09-8;FEMA号:4681)作为冷却剂,

[0064] 并且其中该组合物基于其总重量含有大于50wt %、优选地大于65wt %、更优选地大于80wt %的溶剂组分(A)。

[0065] 根据本发明,因此也尤其优选用于生产冷却颗粒物的冷却组合物,该组合物包含

[0066] (A) 溶剂组分,基于其总重量,其由以下各项组成或包含以下各项:

[0067] i) 2wt %至20wt %、优选地4wt %至15wt %、更优选地6.4wt %至11.8wt %的2-羟丙基[(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基]碳酸酯(CAS号:260781-16-6)

[0068] 以及

[0069] ii) 55wt %至75wt %、优选地60wt %至70wt %、更优选地63wt %至67wt %的[(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基-环己基](2S)-2-羟基丙酸酯(CAS号:61597-98-6)

[0070] 以及

[0071] iii) 15wt %至35wt %、优选地20wt %至30wt %、更优选地23wt %至27wt %的(1R,2S,5R)-N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺(CAS号:68489-00-9),

[0072] 以及溶解在该溶剂组分中的

[0073] (B) 基于所述组合物的总重量为0.5wt %至12wt %的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺(CAS号:68489-09-8;FEMA号:4681)作为冷却剂,

[0074] 并且其中该组合物基于其总重量额外含有0.5wt %至8wt %、优选地4wt %至7.5wt %、更优选地5wt %至7wt %的中链甘油三酯,

[0075] 其中该组合物基于其总重量含有大于50wt %、优选地大于65wt %、更优选地大于80wt %的溶剂组分(A)。

[0076] 虽然不排除向根据本发明的冷却组合物中添加其他溶剂,诸如醇类,但这对于增溶(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺是不必要的。根据本发明,优选的是,冷却组合物不含任何醇类,诸如甲醇、乙醇、丙醇、1,2-丙二醇。

[0077] 本发明的另一方面涉及包含根据本发明的冷却组合物的冷却颗粒物。

[0078] 我们的研究显示,相比含有等量冷却剂但溶剂组分组成不同的冷却颗粒物,根据本发明的冷却颗粒物因所述冷却剂的生理冷却效果而赋予更强的清爽感。由于所述冷却剂在根据本发明所使用的溶剂组分中具有非常好的溶解性,因此该冷却剂不会结晶成颗粒状。因此,在口服所述冷却颗粒物期间,所述冷却剂已经以已溶解的形式存在,并且因此,其在口腔的分布相比其以晶状固体存在时更好。因此,这带来更强的清爽感。

[0079] 然而,不仅使用根据本发明的冷却颗粒物会观察到这一效果,而且在口服根据本发明的组合物时,一般也会观察到这一效果。

[0080] 根据本发明的冷却颗粒物可优选地为通过例如喷雾干燥或喷雾造粒得到的基质颗粒物或颗粒,或为核壳颗粒物。

[0081] 根据本发明,优选平均粒径D50在10 μ m至2000 μ m范围内的冷却颗粒物。

[0082] 如果根据本发明的颗粒物是通过喷雾干燥得到的基质颗粒物,则其平均粒径D50优选地在10 μ m至200 μ m的范围内,更优选地在15 μ m至150 μ m的范围内,尤其优选地在50 μ m至

100 μm 的范围内。

[0083] 如果根据本发明的颗粒物是通过喷雾造粒得到的基质颗粒剂,则其平均粒径D50优选地在200 μm 至2000 μm 的范围内,更优选地在250 μm 至1500 μm 的范围内,尤其优选地在300 μm 至900 μm 的范围内。

[0084] 平均粒径D50通过根据ISO13320:2009-10的激光衍射测定。

[0085] 优选根据本发明的冷却颗粒物,其中该颗粒物含有选自含有以下各项的组的作为基质材料或壳体材料的化合物,或者由选自含有以下各项的组的作为基质材料或壳体材料的化合物组成:淀粉、淀粉衍生物(例如,改性淀粉)、纤维素或纤维素衍生物(例如,羟丙基纤维素)、其他多糖(例如,果胶、糊精、海藻酸、凝胶多糖、鹿角菜胶、甲壳素、壳聚糖、普鲁兰多糖、阿拉伯树胶)、天然脂肪、天然蜡(例如,蜂蜡、巴西棕榈蜡)、蛋白质,例如明胶,和其他天然产品(例如,虫胶)。

[0086] 优选根据本发明的冷却颗粒物,其中所述冷却颗粒物基于其总重量包含5wt%至40wt%、优选地10wt%至30wt%的根据本发明的所述冷却组合物。

[0087] 本发明的另一方面涉及一种口服制剂,该口服制剂包含根据本发明的冷却颗粒物或者根据本发明的组合物。

[0088] 优选根据本发明的口服制剂,其中,该口服制剂是饮料、口香糖、漱口水、牙膏、唇膏或糖果。

[0089] 优选根据本发明的口服制剂,其包含:a)5wt%至95wt%的口香糖胶基,b)5wt%至95wt%的填料和甜味剂,c)0.1wt%至15wt%的调味剂,d)0.2wt%至4wt%的根据本发明的冷却颗粒物。

[0090] 本发明的又一方面涉及一种将根据本发明的冷却颗粒物或根据本发明的冷却组合物用于通过生理冷却效果在口服制剂中赋予清爽感的用途。

[0091] 本发明的再一方面涉及一种将根据本发明的组合物用于优选地为喷雾干燥或喷雾造粒的封装方法的用途。

[0092] 本发明的又一方面涉及一种用于生产冷却颗粒物的方法,其包括以下步骤:

[0093] -生产或提供根据本发明的组合物,

[0094] -储存所述生产或提供的组合物,

[0095] -生产或提供基质材料,

[0096] -如适用,将所述生产或提供的组合物与所述生产或提供的基质材料混合,

[0097] -执行封装方法,从而得到冷却颗粒物,在所述冷却颗粒物中,该组合物由所述基质材料封装。

[0098] 根据本发明,优选一种方法,其中,所述封装方法为喷雾干燥、喷雾造粒、熔体造粒、凝聚、凝结、挤出、熔体挤出、乳化法、包衣或其他合适的封装方法,优选地为喷雾干燥或喷雾造粒。

[0099] 优选根据本发明的方法,其中,所述基质材料为淀粉、淀粉衍生物(例如,改性淀粉)、纤维素或纤维素衍生物(例如,羟丙基纤维素)、其他多糖(例如,果胶、糊精、海藻酸、凝胶多糖、鹿角菜胶、甲壳素、壳聚糖、普鲁兰多糖、阿拉伯树胶)、天然脂肪、天然蜡(例如,蜂蜡、巴西棕榈蜡)、蛋白质,例如明胶,和/或其他天然产品(例如,虫胶)。

[0100] 优选根据本发明的方法,其中,所述生产或提供的组合物储存在低于40 $^{\circ}\text{C}$ 、优选地

低于35℃、尤其优选地低于30℃、更优选地低于25℃的温度下。在本发明的一些实施例中，优选的是，所生产或提供的组合物储存在0℃至25℃范围内、优选地在5℃至15℃范围内的温度下。

[0101] 优选根据本发明的方法，其中所生产或提供的组合物储存在5℃与65℃之间、优选地在18℃与35℃之间、尤其优选地在20℃与25℃之间的温度下。

[0102] 优选根据本发明的方法，其中在不供应热能的情况下储存所生产或提供的组合物。

[0103] 优选根据本发明的方法，其中所得到的冷却颗粒物的平均粒径D50在10μm至2000μm的范围内。

[0104] 本发明的另一方面涉及一种溶剂组分的用途，该溶剂组分由以下各项组成或包含以下各项：

[0105] i) 2-羟丙基 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 碳酸酯

[0106] 和/或

[0107] ii) (2-异丙基-5-甲基-环己基) 2-羟基丙酸酯

[0108] 以用于溶解一种或多种冷却剂。

[0109] 我们的研究令人惊讶地显示，在根据本发明的组合物中所使用的所述溶剂组分也适用于溶解其他冷却剂。

[0110] 优选根据本发明的用途，其中所述冷却剂、所述多种冷却剂中的至少一种或者全部所述多种冷却剂是选自包含以下各项的组的冷却剂：(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺 (FEMA GRAS 4681)、薄荷醇甲醚 (FEMA GRAS 4054)、甲氧基乙醇 (FEMA GRAS 4154)、薄荷酮丙三缩醛 (FEMA GRAS 3807和3808)、薄荷醇乙二醇碳酸酯 (FEMA GRAS 3805)、薄荷基N-草氨酸乙酯、琥珀酸单甲酯 (FEMA GRAS 3810)、戊二酸单薄荷酯 (FEMA GRAS 4006)、甲氧基-1,2-丙二醇 (FEMA GRAS 3784)、甲氧基-2-甲基-1,2-丙二醇 (FEMA GRAS 3849)、异丙基三甲基丁酰胺 (WS-23, FEMA GRAS 3804)、N-((乙氧羰基)甲基)-p-薄荷基-3-甲酰胺 (WS-5, FEMA GRAS 4309)、二乙基羟基二甲基乙基丁酰胺 (WS-116, FEMA GRAS 4603)、乙基二异丙基丁酰胺 (WS-27, FEMA GRAS 4557)、环丙基薄荷基甲酰胺 (FEMA GRAS 4693)、薄荷醇乙二醇碳酸酯 (FEMA GRAS 3805)、薄荷烷二醇 (FEMA GRAS 4053)、薄荷基吡咯烷酮羧酸酯 (FEMA GRAS 4155)、二甲基薄荷基丁二酰胺 (FEMA GRAS 4230)、3,9-二甲基-6-(1-甲基乙基)-1,4-二恶螺[4.5]癸-2-酮 (FEMA GRAS 4285)、薄荷基羟基丁酸酯 (FEMA GRAS 4308)、薄荷基乙酰乙酸酯 (FEMA GRAS 4327)、N-(4-氰基甲苯基)-p-薄荷基甲酰胺 (FEMA GRAS 4496)、N-(2-吡啶-2-基乙基)薄荷基甲酰胺 (FEMA GRAS 4549)、N-羟基乙基二甲基-异丙基丁酰胺 (FEMA GRAS 4602)、二薄荷基戊二酸酯 (FEMA GRAS 4604)、N-[4-(2-氨基-2-氧代乙基)苯基]-p-薄荷基甲酰胺 (FEMA GRAS 4684)、薄荷氧基乙氧基乙醇 (FEMA GRAS 4718)、羟基甲基环己基乙酮 (FEMA GRAS 4742)、2-(4-甲苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)乙酰胺 (FEMA GRAS 4809)、2-(4-乙苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)-N-(噻吩-2-基甲基)乙酰胺 (FEMA GRAS 4880)、N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺 (FEMA GRAS 4881)、N-(4-(氰甲基)苯基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷甲酰胺 (FEMA GRAS 4882)、N-(2-羟基-2-苯乙基)-2-异丙基-5,5-二甲基环己烷-1-甲酰胺 (FEMA GRAS 4896) 和 (E)-3-苯并[1,3]二氧化-5-基-N,N-二苯基-2-

丙烯酰胺 (FEMA GRAS 4788)。

[0111] 在本发明的范围内,优选地同时实现上述指定为优选的若干方面。

具体实施方式

[0112] 实施例:

[0113] 示例1:

[0114] 将96g的2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯放入250mL烧杯中,并添加4g的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。搅拌该混合物,并以每次升高20℃的量进行加热,直到形成透明溶液。每加热20℃之后,对该溶液进行搅拌至少20分钟。然后,将该混合物冷却至大约25℃的室温。制得的溶液即使在冷却之后也可保持8小时稳定,且无晶体形成。

[0115] 示例2:

[0116] 重复示例1,但将(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯,而不是2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯用作溶剂。制得的溶液即使在冷却之后也是稳定的,且无晶体形成。

[0117] 示例3:

[0118] 重复示例1,但将2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯和(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯的混合物,而不是2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯用作溶剂。制得的溶液即使在冷却之后也是稳定的,且无晶体形成。

[0119] 示例4:

[0120] 重复示例1,但将2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯、(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯和N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺的混合物,而不是2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯用作溶剂,且溶解10g的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。制得的溶液即使在冷却之后也是稳定的,且仅在超过24小时后才形成晶体。

[0121] 示例5:

[0122] 重复示例4,但溶解8g的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。制得的溶液即使在冷却之后也可保持稳定达24小时以上,且无晶体形成。

[0123] 示例6:

[0124] 重复示例4,但溶解6g的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。制得的溶液即使在冷却之后也可保持稳定达24小时以上,且无晶体形成。

[0125] 示例7:

[0126] 重复示例4,但溶解4g的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。制得的溶液即使在冷却之后也可保持稳定达两周以上,且无晶体形成。

[0127] 示例8:

[0128] 重复示例1,但将2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯、(2-异丙基-5-甲基-环己基)2-羟基丙酸酯、N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺和6wt%中链甘油三酯的混合物,而不是2-羟丙基(2-异丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯用作溶剂,且溶解6g的(1R,

2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺。制得的溶液即使在冷却之后也可保持稳定达两周以上,且无晶体形成。

[0129] 示例9:使用根据本发明的冷却组合物通过喷雾造粒生产粒状颗粒物:

[0130] 按照示例8生产根据本发明的冷却组合物,并将其储存在大约20℃下。然后提供包含50重量份数的改性淀粉、25重量份数的阿拉伯树胶 (Senegal) 和10重量份数的甘露醇的混合物作为载体组分。以1比4的重量比混合所述冷却组合物和所述载体组分,然后再执行喷雾造粒。

[0131] 得到平均粒径D50为600μm的冷却颗粒物,该粒径通过根据ISO ISO13320:2009-10的激光衍射测定,所述冷却颗粒物包含大约20wt %的根据本发明的冷却组合物。

[0132] 通过改变喷雾造粒法的工艺参数,也可以生产粒径例如为200μm、300μm、400μm、800μm、1400μm、1800μm或2000μm的颗粒物。

[0133] 示例10:使用根据本发明的冷却组合物通过喷雾干燥生产颗粒物:

[0134] 按照示例8生产根据本发明的冷却组合物,并将其储存在大约20℃下。然后提供包含60重量份数的改性淀粉、25重量份数的阿拉伯树胶 (Senegal) 和10重量份数的糖醇的混合物作为载体组分。以3比7的重量比混合所述冷却组合物和所述载体组分,然后再执行喷雾干燥。

[0135] 得到平均粒径D50为80μm的冷却颗粒物,该粒径通过根据ISO ISO13320:2009-10的激光衍射测定,所述冷却颗粒物包含大约27wt %的根据本发明的冷却组合物。

[0136] 通过改变喷雾干燥法的工艺参数,也可以生产粒径例如为10μm、20μm、75μm、125μm、150μm、175μm或200μm的颗粒物。

[0137] 示例11:生产漱口水:

[0138]

部分	成分	用量 (wt%)
A	乙醇	10.00
	Cremophor® CO 40 (BASF, 洗涤剂)	1.00
	苯甲酸	0.12
	示例 8 的溶液	1.00
B	去矿物质水	82.71
	山梨醇, 70%	5.00
	糖精钠 450	0.07
	L-Blue 5000 e.c., 在水溶液中 1% (染料)	0.10

[0139] A部分和B部分的成分各自单独混合。将B部分缓慢搅拌到A部分中,直到混合物均匀。

[0140] 使用以这种方式制得的漱口水时,观察到非常大的冷却效果。

[0141] 示例12:生产无糖口香糖:

[0142]

部分	成分	用量 (wt%)
A	口香糖胶基, “Jagum T” 公司	30.00
B	山梨醇, 粉末状	39.00
	Isomalt® (Palatinit GmbH)	9.50
	木糖醇	2.00
	甘露醇	3.00
	Aspartame®	0.10
	Acesulfam® K	0.10
	Emulgum® (Colloides Naturels, Inc.)	0.30
C	山梨醇, 70%	14.00
	甘油	1.00
D	示例 9 的颗粒剂	1.00

[0143] 混合并大力揉捏A部分至D部分。以例如薄条片的形式将原始块团加工成即食口香糖。

[0144] 使用以这种方式制得的口香糖时,观察到相当大的冷却效果。

[0145] 比较例1:

[0146] 重复示例1,但将乙醇,而不是2-羟丙基 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 碳酸酯用作溶剂。在冷却至室温期间,制得的溶液已经发生结晶。

[0147] 比较例2:

[0148] 重复示例1,但将中链甘油三酯,而不是2-羟丙基 (2-异丙基-5-甲基-环己基) 碳酸酯用作溶剂,并溶解1g的 (1R,2S,5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺。无法制得溶液。即使在60°C下, (1R,2S,5R) -N- (4-甲氧基苯基) -5-甲基-2- (1-甲基乙基) -环己烷-甲酰胺也不溶于中链甘油三酯。

[0149] 比较例3:

[0150] 重复示例1,但将N-乙基-2-异丙基-5-甲基-环己烷甲酰胺,而不是2-羟丙基 (2-异

丙基-5-甲基-环己基)碳酸酯用作溶剂,溶解1g的(1R,2S,5R)-N-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-2-(1-甲基乙基)-环己烷-甲酰胺,然后加热该混合物,直到这两种物质都熔化。这两种物质在冷却期间都发生了结晶。