

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/28 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780012599.9

[43] 公开日 2009年7月15日

[11] 公开号 CN 101484148A

[22] 申请日 2007.2.9

[21] 申请号 200780012599.9

[30] 优先权

[32] 2006.2.10 [33] DK [31] PA200600194

[86] 国际申请 PCT/DK2007/000068 2007.2.9

[87] 国际公布 WO2007/090408 英 2007.8.16

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.7

[71] 申请人 斯博茨科姆丹麦私人有限公司

地址 丹麦夏洛滕隆

[72] 发明人 P·B·萨米尔森 L·纳德森

K·莱斯特拉普

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 顾颂邈

权利要求书4页 说明书14页 附图1页

[54] 发明名称

包衣片剂及其制备方法和相关用途

[57] 摘要

本发明涉及包含片芯的片剂，所述片芯包含甘油三酯颗粒和包围所述片芯的肠溶衣。本发明尤其涉及片剂，其中所述片芯含有酯化 ω -3脂肪酸例如二十碳五烯酸和/或二十二碳六烯酸。

1. 片剂，其包含下述成分：

a) 片芯，其包含

-甘油三酯颗粒，其包含含有一种或多种酯化 ω -3 脂肪酸的甘油三酯，和

-赋形剂，和

b) 包围所述片芯的肠溶衣，所述肠溶衣包括包衣材料。

2. 权利要求 1 的片剂，其中所述片芯还包含一种或多种维生素和/或一种或多种矿物质。

3. 权利要求 1 或 2 的片剂，其中所述包衣是 PH 敏感的肠溶衣。

4. 前述权利要求中任一项的片剂，其中当使用欧洲药典桨法，以 100 rpm 在模拟胃液中进行溶出释放特性测试时，所述片剂在测试的前两个小时期间释放至多 25 % 的甘油三酯。

5. 前述权利要求中任一项的片剂，其中当使用欧洲药典桨法，以 100 rpm 在模拟肠液中进行溶出释放特性测试时，所述片剂在测试的前两个小时期间释放至少 10 % 的甘油三酯。

6. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述包衣材料包括药学可接受的耐酸聚合物。

7. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述包衣材料在 25℃ 的溶解度为至多 5 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，例如至多 2 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，优选至多 5 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，例如至多 10 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，且甚至更优选溶解度为至多 15 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，所述的酸性水溶液由 1 mM 溶于去离子水的 HCl 组成。

8. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述包衣材料在 25℃ 的溶解度为至少 0.5 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，例如至少 1 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，优选至少 5 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，例如至少 10 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，且甚至更优选溶解

度为至少 15 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液, 所述碱性水溶液由 1 mM 溶于去离子水的 NaOH 组成。

9. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述包衣材料包括至少一种选自下述的材料: 虫胶、耐酸丙烯酸聚合物、耐酸甲基丙烯酸聚合物、改性纤维素、甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素 (及其琥珀酸酯和邻苯二甲酸酯)、苯乙烯马来酸共聚物、聚甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯, 羟乙基纤维素邻苯二甲酸酯, 羟丙基甲基醋酸纤维素琥珀酸酯、醋酸四氢邻苯二甲酸纤维素、丙烯酸树脂、偏苯三酸酯, 虫胶、及其组合。

10. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述包衣材料包括一种或多种包衣添加剂。

11. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述包衣的最小厚度为至少 5 微米, 例如至少 20 微米, 优选至少 50 微米, 例如至少 100 微米, 且甚至更优选至少 200 微米, 例如至少 400 微米。

12. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述包衣的厚度为 1 微米-5 毫米, 例如 10 微米-1 毫米, 优选 25 微米-500 微米, 例如 50 微米-250 微米, 且甚至更优选 75 微米-150 微米。

13. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述甘油三酯颗粒的平均颗粒大小为 5 微米-2 毫米, 例如 10 微米-1.5 毫米, 优选 25 微米-1 毫米, 例如 50 微米-500 微米, 且甚至更优选 75 微米-250 微米。

14. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述甘油三酯颗粒包括 5-80wt% 的甘油三酯, 例如 10-70wt% 的甘油三酯, 优选 15-60wt% 的甘油三酯, 且甚至更优选 20-50wt% 的甘油三酯, 例如 25-45wt% 的甘油三酯。

15. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述甘油三酯颗粒包括 2-75wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 例如 5-70wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 优选 10-60wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 且甚至更优选 15-45wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 例如 20-40wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸。

16. 前述权利要求中任一项的片剂, 其中所述甘油三酯颗粒包括

一种或多种颗粒添加剂。

17. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述片芯包含 20-85wt% 的甘油三酯颗粒，例如 25-75wt% 的甘油三酯颗粒，优选 30-70wt% 的甘油三酯颗粒，且甚至更优选 35-65wt% 的甘油三酯颗粒，例如 40-60wt% 的甘油三酯颗粒。

18. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述片芯包括 10-70wt% 的甘油三酯，例如 15-65wt% 的甘油三酯，优选 20-60wt% 的甘油三酯，且甚至更优选 25-55wt% 的甘油三酯，例如 30-50wt% 的甘油三酯。

19. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述片芯包括一种或多种赋形剂。

20. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述片剂包括 0.1-50wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸，例如 0.5-25wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸，优选 1-20wt% 酯化 ω -3 脂肪酸，且甚至更优选 2-18wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸，例如 5-15wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸。

21. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述片剂包括 1-99wt% 的片芯，例如 10-90wt% 的片芯，优选 20-80wt% 的片芯，例如 25-75wt% 的片芯，且甚至更优选 30-70wt% 的片芯，例如 40-60wt% 的片芯。

22. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述片剂包括 1-75wt% 的包衣，例如 10-65wt% 的包衣，优选 15-60wt% 的包衣，例如 20-55wt% 的包衣，且甚至更优选 25-50wt% 的包衣，例如 30-45wt% 的包衣。

23. 前述权利要求中任一项的片剂，其中所述片剂的重量为 100 mg -5 g，例如 250 mg -2.5 g，优选 500 mg -2 g，且甚至更优选 750 mg -1.5 g。

24. 制备包含包衣片芯的片剂的方法，所述方法包括下列步骤：

i) 提供片芯，其包含

-甘油三酯颗粒，其包含含有一种或多种酯化 ω -3 脂肪酸的甘油三酯，

-营养剂，

-赋形剂，和

ii) 用肠溶衣材料包衣所述片芯。

25. 权利要求 24 的方法,其中所述包衣以包衣溶液的水性薄膜施用,所述包衣溶液包含包衣材料。

26. 肠溶衣在增加甘油三酯颗粒的酯化 ω -3 脂肪酸的生物利用度方面的用途。

包衣片剂及其制备方法和相关用途

技术领域

本发明涉及包含片芯 (tabletted core) 的片剂, 所述片芯包含甘油三酯颗粒, 和包围所述片芯的肠溶衣。本发明尤其涉及片剂, 其中所述片芯含有酯化 ω -3 脂肪酸, 例如二十碳五烯酸和/或二十二碳六烯酸。

背景技术

通常认为含酯化 ω -3 酸的甘油三酯、例如鱼油在人类健康饮食中是重要的。

一些专家认为食用鱼肝油 (以任何形式) 有助于调节体内胆固醇, 因为鱼油具有高水平的 ω -3 脂肪酸。所述调节通过 EPA 和 DHA 组分对过氧化物酶增植物活化受体 α (PPAR α) 的作用来发生。除了调节胆固醇, 其益处还包括抗炎性质和对身体组成的积极作用。

为了获取每天所需量的鱼油, 除了维生素和矿物质丸剂外还可以食用液体形式的鱼油。例如可以以胶囊形式食用所述液态鱼油。然而, 每天摄取大量鱼油的一些人会经历肠胃紊乱而且甚至在食用鱼油数小时后还会打有“腥臭”味的嗝。因此很多人克制用鱼油胶囊补充他们的饮食。

维生素、矿物质丸剂和鱼油胶囊的其他缺点是每天需要服用几个丸剂和胶囊。生产了高浓缩鱼油胶囊以降低体积, 从而降低每天所需的胶囊数。

现有技术

EP-A-0 276 772 描述了微分散的、粉状的或水溶性鱼油制剂的制备方法, 所述制剂含有高浓度的鱼油活性物质, 尤其是 EPA 和 DHA。

该鱼油制剂可以降低鱼油不好的气味和味道，并可以用于婴儿食品和奶粉以及面包店和其他营养食品的补充成分。

EP-A-I 155 620 公开一种包含维生素、矿物质和鱼油颗粒的片剂。与生产这类片剂相关的问题是微分散鱼油在片剂制备过程中不能经受过大的压力。对包含鱼油颗粒的片剂成分混合物施加过高的压力会导致微分散颗粒爆裂并且使鱼油泄漏到组合混合物中。这将对片剂具有不利的影 响，并可能引起所述片剂在压制过程中崩解。此外，除了具有鱼油令人不愉快的气味外，所述鱼油将迅速变得粗糙并且所述片剂将迅速变质。

与片剂中的微分散鱼油颗粒相关的另一个问题是：尽管与液体形式的鱼油相比所述气味已经减小，但是所述片剂仍然具有“腥臭”味。

发明内容

本发明的一个目的是提供改进的甘油三酯片剂或胶囊，其能解决现有技术制品中的问题。

本发明的另一个目的是提供甘油三酯片剂，其与现有技术的鱼油片剂和胶囊相比更容易且更方便摄取。

本发明基于下述惊人的发现：当摄取时，含有甘油三酯颗粒和肠溶衣的片剂的甘油三酯脂肪酸的生物利用率比不含肠溶衣的片剂高得多。

不受理论限制，认为肠溶衣延迟甘油三酯的释放直到片剂到达肠道。当在肠道中释放时，认为甘油三酯如在甘油三酯颗粒中一样为微分散的，因此具有高度有效的表面积，使得肠道的脂酶能将甘油三酯降解为甘油和脂肪酸。

因此，本发明的一个方面涉及包括下述成分的片剂：

a) 片芯，其包含

-甘油三酯颗粒，其包含含有一种或多种酯化 ω -3 脂肪酸的甘油三酯，和

-赋形剂，和

b) 包围所述片芯的肠溶衣, 所述肠溶衣包含包衣材料。

本发明的另一个方面涉及包含包衣片芯的片剂的制备方法, 所述方法包括下述步骤:

i) 提供片芯, 其包含

-甘油三酯颗粒, 其包含含有一种或多种酯化 ω -3 脂肪酸的甘油三酯,

-营养剂,

-赋形剂, 和

ii) 用肠溶衣材料包衣所述片芯。

本发明另一个方面涉及所述片剂以及包衣和甘油三酯颗粒的各种用途。

附图说明

图 1 显示在施用含有甘油三酯的片剂(包括 DHA 和 EPA)后, DHA 和 EPA 在小猪血流中的生物利用率。

以下将详细描述本发明。

发明详述

本发明片剂包含片芯和肠溶衣。

所述片芯包含甘油三酯颗粒和赋形剂。优选的是: 选择所述甘油三酯颗粒和所述赋形剂以及压片过程中参数以提供粘着并坚固的片芯, 所述片芯在后加工和片芯包衣过程中不会碎裂。优选地, 将甘油三酯颗粒与所述片芯的其他成分一起压制。所述片剂还含有肠溶衣, 所述肠溶衣优选包围该片芯并作为所述周围物质和所述片芯之间的屏障。

在本发明中, 术语"甘油三酯颗粒" 涉及包含甘油三酯和一种或多种颗粒添加剂的颗粒。对于本领域技术人员而言, 许多不同的甘油三酯颗粒是已知的, 例如在 EP-A-0 276 772 中公开的那些, 其内容通过参考并入本文。所述甘油三酯颗粒的甘油三酯优选微分散在所述甘油三酯颗粒中。

重要的是，所述甘油三酯颗粒的至少某些甘油三酯中包含一种或多种酯化 ω -3脂肪酸。同时可以使用其他的甘油三酯来源，目前优选的是鱼油或植物油。因此，在本发明的一个优选实施方式中，所述甘油三酯颗粒是鱼油颗粒。

ω -3脂肪酸是多不饱和脂肪酸家族，其共同之处在于在 ω -3位置有碳-碳双键。有用的 ω -3脂肪酸例如为 α -亚麻酸(ALA)、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。在本发明的一些实施方式中，所述甘油三酯的酯化 ω -3脂肪酸包含酯化EPA和/或酯化DHA。

在本发明的上下文中，在"X和/或Y"中使用的术语"和/或"应该解释为"X"，或者"Y"，或"X和Y"。

因此，所述甘油三酯可以包含酯化EPA，其可以包含酯化DHA，以及其可以包含酯化DHA和酯化EPA两者。

在本发明优选的实施方式中，至少15%摩尔的酯化 ω -3脂肪酸是EPA或DHA，例如至少25%，优选至少40%，例如至少50%且甚至更优选至少60%，例如至少75%摩尔。

在本发明的优选实施方式中，所述片芯还包含一种或多种维生素和/或一种或多种矿物质。

所述一种或多种维生素典型地包括至少一种选自下述的维生素：维生素A、 β -胡萝卜素、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₃、维生素B₅、维生素B₆、维生素B₇、维生素B₉、维生素B₁₂、维生素C、维生素D₃、维生素E、维生素K、泛酸、叶酸、生物素及其混合物。

在本发明的一些实施方案中，所述片剂包含一种或多种上述维生素，其量为所述一种或多种维生素的推荐的膳食供给量(RDA)(参见表1)的 $\pm 25\%$ ，优选为所述RDA的 $\pm 15\%$ ，甚至更优选为所述RDA的 $\pm 10\%$ ，例如为所述RDA的 $\pm 5\%$ 。

表 1 各种维生素的推荐的膳食供给量

维生素	推荐的膳食供给量
维生素 A	900 μg
维生素 B ₁	1.2 mg
维生素 B ₂	1.3 mg
维生素 B ₃	16.0 mg
维生素 B ₅	5.0 mg
维生素 B ₆	1.3-1.7 mg
维生素 B ₇	30.0 μg
维生素 B ₉	400 μg
维生素 B ₁₂	2.4 μg
维生素 C	90.0 mg
维生素 D	5.0 μg -10 μg
维生素 E	15.0 mg
维生素 K	120 μg

所述一种或多种矿物质典型地包括至少一种选自下述的矿物质：钙矿物质、镁矿物质、锌矿物质、铁矿物质、碘矿物质、硒矿物质、铬矿物质、锰矿物质、钼矿物质及其混合物。

在本发明中，术语"肠溶衣"涉及一种包衣，其能耐受胃的酸性环境但在到达肠道时溶解或崩解。

在一些优选的实施方式中，所述包衣为 pH-敏感性肠溶衣，即包衣在酸性 pH 时是稳定的，但在中性或碱性 pH 时迅速分解。

有利的是，可以选择所述甘油三酯颗粒大小和组成、赋形剂以及所述包衣的材料和量，使得当使用欧洲药典浆法，以 100 rpm 在模拟胃液中进行固体剂型的溶出测试时，所述生成的片剂在测试的前两个小时期间释放至多 25 % 的甘油三酯，且优选所述片剂在前两个小时期间释放至多 20 % 的甘油三酯，例如在前两个小时期间释放至多 15 % 的甘油三酯，且甚至更优选在前两个小时期间释放至多 10 % 的甘油三

酯。

在本发明的一些实施方式中，当使用欧洲药典浆法，以 100 rpm 在模拟肠液中进行固体剂型的溶出测试时，所述片剂在测试的前两个小时期间释放至少 10 % 的甘油三酯，优选所述片剂在测试的前两个小时期间释放至少 20 % 的甘油三酯，优选在测试的前两个小时期间释放至少 40 % 的甘油三酯，甚至更优选在测试的前两个小时期间释放至少 50 % 的甘油三酯。

所述溶出测试以及浆法描述于欧洲药典 (Ph. Eur.)，第三版，ISBN: 92-871-2991-6，1997，出于各种目的将其内容通过参考并入本文。

虽然模拟胃液 (SGF) 和模拟肠液 (SIF) 的组合物在本领域中为熟知的标准溶液，但为了清楚将其组成表示如下：

SGF (USP 不含胃蛋白酶的模拟胃液) 组合物：

HCl 适量至 pH 1.2

NaCl 0.2%

水 适量至 1000 ml

SIF (USP 不含胰酶的模拟肠液) 组合物：

KH₂PO₄ 6.8 g

NaOH 适量至 pH 6.8

水 适量至 1000 ml

在本发明的一些实施方式中，所述包衣材料包含或基本上由药学可接受的耐酸聚合物组成。

在本发明的一些实施方式中，所述包衣材料在 25℃ 时的溶解度为至多 5 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，例如至多 2 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，优选至多 5 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，例如至多 10 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液，且甚至更优选地溶解度为至多 15 g 包衣材料/100 g 酸性水溶液的，所述的酸性水溶液由 1mM 溶于去离子水的 HCl 组成

在本发明的一些实施方式中，所述包衣材料在 25℃ 时的溶解度为至少 0.5 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，例如至少 1 g 包衣材料

/100 g 碱性水溶液，优选至少 5 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，例如至少 10 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，且甚至更优选地溶解度为至少 15 g 包衣材料/100 g 碱性水溶液，所述碱性水溶液由 1mM 溶于去离子水的 NaOH 组成。

所述包衣材料例如可以包含至少一种选自下述的材料：耐酸丙烯酸聚合物、耐酸的甲基丙烯酸聚合物、改性纤维素、甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素（和其琥珀酸酯及邻苯二甲酸酯）、苯乙烯马来酸共聚物、聚甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯，羟乙基乙基纤维素邻苯二甲酸酯，羟丙基甲基醋酸纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate)、醋酸四氢邻苯二甲酸纤维素、丙烯酸树脂、偏苯三酸酯，虫胶及其混合物。

在本发明优选的实施方式中，所述肠溶衣包含虫胶，例如漂白虫胶或漂白脱蜡虫胶。

所述包衣材料例如可以包含一种或多种药学可接受的包衣添加剂。例如，可以将防粘剂（例如滑石）添加到包衣中以避免包衣片芯的粘性。类似地，增塑剂（例如柠檬酸三乙酯）能改善所述包衣的特性。

在本发明的一些实施方式中，所述包衣的最小厚度为至少 5 微米，例如至少 20 微米，优选至少 50 微米，例如至少 100 微米，且甚至更优选至少 200 微米，例如至少 400 微米。

在本发明的一些实施方式中，所述包衣的厚度为 5 微米-5 毫米，例如 10 微米-1 毫米，优选 25 微米-500 微米，例如 50 微米-250 微米，且甚至更优选 75 微米-150 微米。

所述肠溶衣的其它优点在于其能降低与未包衣片芯典型相关的“腥臭”味。

本发明的进一步的优点是其改善了来自甘油三酯例如鱼油的 ω -3 脂肪酸的生物吸收。这意味着使用根据本发明减少量的鱼油将具有与使用根据现有技术大得多的量的鱼油相同的生物效果。

所述甘油三酯颗粒的平均颗粒大小典型地为1微米-2毫米,例如10微米-1.5毫米,优选25微米-1毫米,例如50微米-500微米,且甚至更优选75微米-250微米。

测量甘油三酯颗粒的颗粒大小,以所述颗粒最长尺寸的长度表示。

所述甘油三酯颗粒通常包含5-80wt%的甘油三酯,例如10-70wt%的甘油三酯,优选15-60wt%的甘油三酯,且甚至更优选20-50wt%的甘油三酯,例如25-45wt%的甘油三酯。

所述甘油三酯颗粒例如可以包含2-75wt%的酯化 ω -3脂肪酸,例如5-70wt%的酯化 ω -3脂肪酸,优选10-60wt%的酯化 ω -3脂肪酸,且甚至更优选15-45wt%的酯化 ω -3脂肪酸,例如20-40wt%的酯化 ω -3脂肪酸。

所述甘油三酯颗粒典型地包含一种或多种颗粒添加剂。对于本领域技术人员而言,许多有用的颗粒添加剂是已知的,例如参见EP-A-0 276 30 772,其内容通过参考并入本文。

所述颗粒添加剂典型地为相对惰性的材料,其能结合或包含所述的甘油三酯。例如,至少一种颗粒添加剂可以选自:淀粉、微晶纤维素(也称晶状纤维素)、 α 乳糖、糊精、甘露醇、壳聚糖或其混合物。

所述片芯通常包含20-85wt%的甘油三酯颗粒,例如25-75wt%的甘油三酯颗粒,优选30-70wt%的甘油三酯颗粒,且甚至更优选35-65wt%的甘油三酯颗粒,例如40-60wt%的甘油三酯颗粒。

所述片芯例如可以包含10-70wt%的甘油三酯,例如15-65wt%的甘油三酯,优选20-60wt%的甘油三酯,且甚至更优选25-55wt%的甘油三酯,例如30-50wt%的甘油三酯。

所述片芯通常包含一种或多种赋形剂。

许多用于制备片剂的有用赋形剂是本领域技术人员所熟知的,例如可以在Raymond Rowe等人编辑的Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press London,第四版中找到。

所述片芯例如可以包含赋形剂,如硬脂酸镁、增塑剂(例如,柠檬酸三乙酯)和/或抗粘剂(例如,滑石)。

优选地, 所述片剂包含 0.1-50wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 例如 0.5-25wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 优选 1-20wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 且甚至更优选 2-18wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸, 例如 5-15wt% 的酯化 ω -3 脂肪酸。

所述片剂典型地包含 5-750 mg 酯化 ω -3 脂肪酸, 例如 10-500 mg 酯化 ω -3 脂肪酸, 优选 25-250mg 酯化 ω -3 脂肪酸, 且甚至更优选 50-130 mg 酯化 ω -3 脂肪酸。

在本发明的一些实施方案中, 一个片剂含有 RDA 的维生素、矿物质和 ω -3 脂肪酸。

在本发明的上下文中, 所述 ω -3 脂肪酸(酯化脂肪酸和游离脂肪酸)的 RDA 为 480 mg。

因此, 在本发明的一些实施方式中, 所述片剂包含酯化 ω -3 脂肪酸, 其量为 ω -3 脂肪酸的 RDA 的 $\pm 25\%$, 优选为所述 RDA 的 $\pm 15\%$, 且甚至更优选为所述 RDA 的 $\pm 10\%$, 例如所述 RDA 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中, 一个片剂包含酯化 ω -3 脂肪酸, 其量为 ω -3 脂肪酸的 RDA 的 $\pm 25\%$, 优选为所述 RDA 的 $\pm 15\%$, 且甚至更优选为所述 RDA 的 $\pm 10\%$, 例如所述 RDA 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中, 一个片剂包含一种或多种上述维生素, 其量为所述一种或多种维生素的推荐膳食供给量(RDA)的 $\pm 25\%$, 优选为所述 RDA 的 $\pm 15\%$, 且甚至更优选为所述 RDA 的 $\pm 10\%$, 例如所述 RDA 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中, 一个片剂包含一种或多种上述矿物质, 其量为所述一种或多种矿物质的推荐膳食供给量(RDA)的 $\pm 25\%$, 优选为所述 RDA 的 $\pm 15\%$, 且甚至更优选为所述 RDA 的 $\pm 10\%$, 例如所述 RDA 的 $\pm 5\%$ 。

还预期组合的两个片剂可以包含 RDA 的维生素、矿物质和 ω -3 脂肪酸。

在本发明的一些实施方式中, 一个片剂包含酯化 ω -3 脂肪酸, 其量为 ω -3 脂肪酸的 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$, 优选 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$, 且甚至

更优选 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含一种或多种上述维生素，其量为所述一种或多种维生素的 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含一种或多种上述矿物质，其量为所述一种或多种矿物质的 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.5 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

进一步预期组合的三个片剂可以包含 RDA 的维生素、矿物质和 ω -3 脂肪酸。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含酯化 ω -3 脂肪酸，其量为 ω -3 脂肪酸的 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含一种或多种上述维生素，其量为所述一种或多种维生素的 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含一种或多种上述矿物质，其量为所述一种或多种矿物质的 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.33 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

此外，预期组合的四个片剂可以包含 RDA 的维生素、矿物质和 ω -3 脂肪酸。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含酯化 ω -3 脂肪酸，其量为 ω -3 脂肪酸的 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含一种或多种上述维生素，其量为所述一种或多种维生素的 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

在本发明的一些实施方式中，一个片剂包含一种或多种上述矿物质，其量为所述一种或多种矿物质的 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 25\%$ ，优选 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 15\%$ ，且甚至更优选 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 10\%$ ，例如 $0.25 \times \text{RDA}$ 的 $\pm 5\%$ 。

可以根据消费者的需求改变相对于片剂总重量的片芯重量。因此，所述片剂例如可以包含 1-99wt% 的片芯，例如 10-90wt% 的片芯，优选 20-80wt% 的片芯，例如 25-75wt% 的片芯，且甚至更优选 30-70wt% 的片芯，例如 40-60wt% 的片芯。

优选地，所述片剂包含 1-75wt% 的包衣，例如 10-65wt% 的包衣，优选 15-60wt% 的包衣，例如 20-55wt% 的包衣，且甚至更优选 25-50wt% 的包衣，例如 30-45wt% 的包衣。

典型地，所述片剂的重量为 100 mg -5 g，例如 250 mg -2.5 g，优选 500 mg -2 g，且甚至更优选 750 mg -1.5 g。

在本发明的优选实施方式中，所述片剂包括：

a) 片芯，其包含

-甘油三酯颗粒，其量为片芯重量的 40-60%，所述甘油三酯颗粒包含酯化 ω -3 脂肪酸，其量为甘油三酯颗粒重量的 20-40%。

-和一种或多种颗粒添加剂，

所述片芯占所述片剂重量的 30-70%，和

b) 包围所述片芯的肠溶衣，所述包衣占所述片剂重量的 30-70%，所述片剂的重量为 0.5 g -2 g。

本发明另一方面涉及包含包衣片芯的片剂的制备方法，所述方法包括下述步骤：

i) 提供片芯，其包含

-甘油三酯颗粒，其包含含有一种或多种酯化 ω -3 脂肪酸的甘油三酯，-赋形剂，和

ii) 用肠溶衣材料包衣所述片芯。

所述包衣例如可以以包衣溶液的水性薄膜施用，所述包衣溶液包含所述包衣材料。

本发明的另一方面涉及本文定义的肠溶衣在增加来自甘油三酯颗粒的 ω -3 脂肪酸的生物利用率中的用途，所述甘油三酯颗粒包含所述 ω -3 脂肪酸的甘油三酯。

本发明的另一方面涉及本文定义的肠溶衣在增加来自甘油三酯颗

粒的 ω -3脂肪酸的生物吸收中的用途,所述甘油三酯颗粒含有酯化 ω -3脂肪酸。

本发明的另一方面涉及所述片芯和包衣材料的医药用途,例如:

本文定义的片芯和一种或多种包衣材料在制备治疗或预防抑郁症的药物中的用途。

本文定义的片芯和一种或多种包衣材料在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

本文定义的片芯和一种或多种包衣材料在制备用于治疗或预防精神分裂症的药物中的用途。

本文定义的片芯和一种或多种包衣材料在制备治疗或预防阿尔茨海默症的药物中的用途。

本文定义的片芯和一种或多种包衣材料在制备治疗或预防心血管疾病的药物中的用途。

本文定义的片芯和一种或多种包衣材料在制备治疗或预防关节炎的药物中的用途。

本文定义的片芯和一种或多种包衣材料在制备治疗或预防骨质疏松症的药物中的用途。

尤其优选的是,在制备中使用所述包衣材料以提供包围片芯的肠溶衣。

需要注意的是,在本发明上下文一个方面中描述的实施方案和特征也可以应用于本发明的其他方面。

本发明中引用的所有专利和非专利参考文献通过参考其整体并入本文。

将在下述非限制性实施例中进一步详细描述本发明。

实施例

混合含有表1中指定成分的组合物,并在常规压片机上的片剂形成工具中采用压制压力将其压成“绿块”,所述压力稍微低于正常压力。然后将由此产生的“绿块”在包衣设备中用生物可降解包衣材料进行包衣。所述包衣是水溶性膜包衣虫胶,例如FDA批准产品 CertiSeal

FC-300™。

表 2

成分	含量
C-维生素	12 mg
E-维生素	2.0 mg
钙	80 mg
镁	30 mg
烟酸	3.6 mg
维生素 B ₆	0.4 mg
泛酸	1.2 mg
维生素 B ₁	0.28 mg
维生素 B ₂	0.32 mg
维生素 B ₁₂	0.20 μg
锌	3.0 mg
铁	2.8 mg
维生素 A	160 μg
维生素 D ₃	1.0 μg
叶酸	40 μg
生物素	30 μg
碘	30 μg
硒	10.0 μg
铬	10.0 μg
ω-3 脂肪酸 (DHA 和 EPA)	44 mg
其他成分	
淀粉 Ph. Eur.	18.4 mg
微晶纤维素 Ph. Eur.	132 mg
聚维酮 Ph. Eur.	19.2 mg
滑石 Ph. Eur.	6.4 mg
硬脂酸镁 Ph. Eur.	3.2 mg

因此，提供包括活性成分的片剂用于营养补充剂，所述活性成分包括微分散颗粒的油，例如根据推荐的每日供给量适当选择的鱼油。所述片剂的基本组成可以根据消费者的具体需要而改变。

在首次实验中，生产了三种类型的鱼油片剂：

- 不含任何包衣的片剂，
- 含有水性基于虫胶包衣的片剂，包衣厚度为 203 g/kg，
- 含有水性基于虫胶包衣的片剂，包衣厚度为 406 g/kg，即双层包衣。

所述虫胶包衣为天然乳糖树脂、增塑剂或其他佐剂。

测量三种类型片剂中活性物质、特别是鱼油释放时间的延迟，正如针对含有等量油的常规鱼油胶囊测试三种片剂。将片剂施用于小猪，并在摄取 0 小时和摄取后 $1/2$ 、1、2、4、8、12 和 24 小时测量 EPA 和 DHA 的浓度。

图 1 显示血液中 DHA 和 EPA 的含量 ($\mu\text{g/ml}$) 与施用后的小时的曲线图。在图中存在四条曲线，表示上述每种片剂类型和鱼油胶囊的测量结果。

从图 1 显而易见的是，就 DHA/EPA 浓度的 C_{max} 而言，所述片剂比胶囊晚。这表示所述片剂延长释放的性质。此外，所述片剂的 AUC (曲线下面积) 比油胶囊大，表明所述片剂的 DHA/EPA 吸收比胶囊更完全。因此所述制剂能延长释放且吸收更完全。

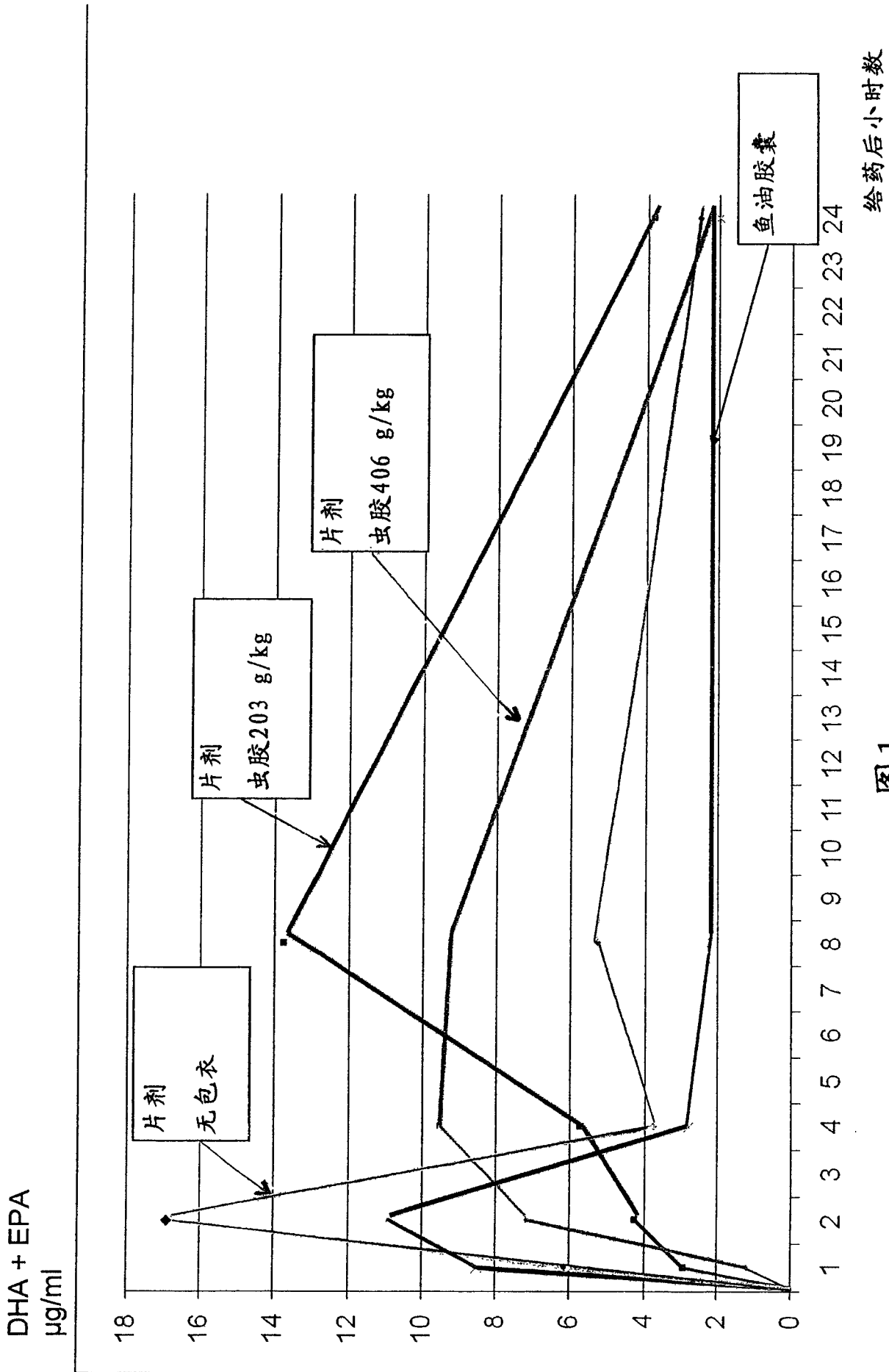


图1