



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110621308 A

(43)申请公布日 2019.12.27

(21)申请号 201880032301.9

奥利维亚·布里吉特·维多尼

(22)申请日 2018.05.17

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

(30)优先权数据

17171890.1 2017.05.19 EP

代理人 张琳琳

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.15

(51)Int.Cl.

A61K 31/07(2006.01)

A23P 10/20(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/062831 2018.05.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/210981 EN 2018.11.22

(71)申请人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司

地址 荷兰海尔伦

(72)发明人 吉哈尼·阿克卡尔

伯恩德·施莱格尔

罗尼·施维克特

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

固体颗粒

(57)摘要

本专利申请涉及包含维生素A和/或维生素A
衍生物的固体颗粒,所述固体颗粒在压制成片剂
时更稳定。

1. 一种固体颗粒,其包含
 - (i) 基于所述固体颗粒的总重量,至少20重量%的维生素A和/或维生素A衍生物,
 - (ii) 至少一种乳化剂,以及
 - (iii) 至少一种非还原糖,其中所述固体颗粒不包含任何抗氧化剂。
2. 根据权利要求1所述的固体颗粒,其包含基于所述固体颗粒的总重量,5-55重量%(wt-%)的至少一种非还原糖(优选海藻糖)。
3. 根据权利要求1所述的固体颗粒,其包含基于所述固体颗粒的总重量,10-50重量%(wt-%)的至少一种非还原糖。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的固体颗粒,其中所述维生素A衍生物选自由维生素A乙酸酯或维生素A棕榈酸酯组成的组。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的固体颗粒,其包含基于所述固体颗粒的总重量为22-75wt-%的维生素A和/或维生素A衍生物。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的固体颗粒,其包含基于所述固体颗粒的总重量为25-65wt-%的维生素A和/或维生素A衍生物。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的固体颗粒,其包含基于所述固体颗粒的总重量为20-70wt-%的至少一种乳化剂。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的固体颗粒,其中所述至少乳化剂选自由以下项组成的组:改性的(食品)淀粉,棕榈酸抗坏血酸酯,果胶,藻酸盐,角叉菜胶,叉红藻胶,糊精衍生物,纤维素和纤维素衍生物(例如醋酸纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素),木质素磺酸盐,多糖胶(诸如阿拉伯树胶(=阿拉伯胶)、改性阿拉伯树胶、TIC胶、亚麻籽胶、印度树胶、罗望子胶和阿拉伯半乳聚糖),明胶(牛、鱼、猪、家禽),植物蛋白(诸如豌豆、大豆、蓖麻子、棉花、土豆、甘薯、木薯、菜籽、向日葵、芝麻、亚麻籽、红花、扁豆、坚果、小麦、稻、玉米、大麦、黑麦、燕麦、羽扇豆和高粱),动物蛋白,包括乳或乳清蛋白,卵磷脂,脂肪酸的聚甘油酯,脂肪酸的单甘油酯,脂肪酸的甘油二酯,脱水山梨糖醇酯,和糖酯(以及它们的衍生物)。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的固体颗粒在压制片剂的生产中的用途。
10. 一种压制片剂,其包含至少一种根据权利要求1-8中任一项所述的固体颗粒。

固体颗粒

[0001] 本专利申请涉及新型固体颗粒,所述新型固体颗粒包含大量的维生素A和/或维生素A衍生物(诸如维生素A乙酸酯和维生素A棕榈酸酯)并且不包含任何抗氧化剂。所述新型颗粒非常稳定(抗氧化)。

[0002] 压制片剂是施用脂溶性维生素的非常有用的方式。它们易于服用、易于存储且易于处理。

[0003] 当生产压制片剂时,要施用严苛的条件。显然必须使用一定的压力来将任何制剂压制成片剂。因此,通常存在这样的问题,即作为用来压制的制剂的部分的成分被挤出,因此不再是片剂的部分。换句话说,片剂通常在压制片剂中含有比在被压制的制剂中少的脂溶性维生素。通常,在压制片剂的存储期间,脂溶性维生素的含量越来越少。

[0004] 明胶往往用于配制脂溶性维生素,其通常来源于动物来源并且因此不适用于素食者。

[0005] 此外,向固体颗粒中加入至少一种抗氧化剂以改善所述颗粒的稳定性是非常常见和普遍的。

[0006] 由于包含维生素A和/或维生素A衍生物(诸如维生素A乙酸酯和维生素A棕榈酸酯)的压制片剂的重要性,始终需要改善的可压制制剂。

[0007] 出乎意料地发现,通过向用于生产压制片剂的固体制剂中加入一种或多种非还原糖并且不加入任何抗氧化剂而实现了这种改善。

[0008] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP),其包含

[0009] (i) 基于所述固体颗粒的总重量,至少20重量%(wt-%)的维生素A和/或维生素A衍生物,

[0010] (ii) 至少一种乳化剂,以及

[0011] (iii) 至少一种非还原糖,

[0012] 其中所述固体颗粒不包含任何抗氧化剂。

[0013] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP'),其包含

[0014] (i) 基于所述固体颗粒的总重量,至少20重量%(wt-%)的维生素A乙酸酯和/或维生素A棕榈酸酯,

[0015] (ii) 至少一种乳化剂,以及

[0016] (iii) 至少一种非还原糖,

[0017] 其中所述固体颗粒不包含任何抗氧化剂。

[0018] 当被压制成片剂时,这些固体颗粒本身也显示出更好的(维生素A和/或维生素A衍生物(诸如维生素A乙酸酯和维生素A棕榈酸酯)的)存储稳定性。

[0019] 抗氧化剂是一类防腐剂,其包括天然抗氧化剂(诸如抗坏血酸和生育酚),以及合成抗氧化剂(诸如没食子酸丙酯、叔丁基对苯二酚、丁基化羟基茴香醚和丁基化羟基甲苯)。

[0020] 出乎意料地的是,在不使用抗氧化剂的情况下,固体颗粒也同样地稳定。

[0021] 也可以生产仅具有这三种成分的固体颗粒。

[0022] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP1),所述SP1由以下物质组成:

[0023] (i) 基于所述固体颗粒的总重量,至少22重量%(wt-%)的维生素A和/或维生素A衍生物,

[0024] (ii) 至少一种乳化剂,以及

[0025] (iii) 至少一种非还原糖。

[0026] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP1'),所述SP1'由以下物质组成:

[0027] (i) 基于所述固体颗粒的总重量,至少22重量%(wt-%)的维生素A乙酸酯和维生素A棕榈酸酯,

[0028] (ii) 至少一种乳化剂,以及

[0029] (iii) 至少一种非还原糖。

[0030] 优选的非还原糖是非还原二糖;更优选蔗糖和/或海藻糖,最优选海藻糖。

[0031] 蔗糖是具有式 $C_{12}H_{22}O_{11}$ 的单糖葡萄糖和果糖的二糖组合。它可以从许多供应商处商购获得。

[0032] 蔗糖往往从甘蔗或甜菜糖中提取并精炼,以供用于人类。

[0033] 海藻糖(trehalose,也称为茧糖(mycose)或tremalose)是通过两个 α -葡萄糖单元之间的 $\alpha, \alpha-1, 1$ -葡糖苷键形成的天然 α 连接的二糖。存在从玉米淀粉获得海藻糖的工业方法。存在用于海藻糖生物合成的已知生物途径。

[0034] 海藻糖可从各供应商处商购获得。

[0035] 基于固体颗粒的总重量,所述固体颗粒中非还原糖的量为5-55重量%(wt-%)。优选地,基于固体颗粒的总重量,所述固体颗粒中非还原糖的量为10-50wt-%;更优选地,基于固体颗粒的总重量,所述固体颗粒中非还原糖的量为15-45wt-%。

[0036] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP2),所述SP2为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)或(SP1'),其包含基于所述固体颗粒的总重量为5-55wt-%的至少一种非还原糖。

[0037] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP3),所述SP3为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')或(SP2),其包含基于所述固体颗粒的总重量为10-50wt-%的至少一种非还原糖。

[0038] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP4),所述SP4为这样的固体颗粒(SP)或(SP'),其包含基于所述固体颗粒的总重量为15-45wt-%的至少一种非还原糖。

[0039] 根据本发明的固体颗粒通常包含基于所述固体颗粒的总重量为22-75wt-%,优选地基于所述固体颗粒的总重量为25-65wt-%的维生素A和/或维生素A衍生物(诸如维生素A乙酸酯和维生素A棕榈酸酯)。

[0040] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP5),所述SP5为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)或(SP4),其中所述固体颗粒包含基于所述固体颗粒的总重量为22-75wt-%的维生素A和/或维生素A衍生物。

[0041] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP6),所述SP6为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)或(SP5),其中所述固体颗粒包含基于所述固体颗粒的总重量为25-65wt-%的维生素A和/或维生素A衍生物。

[0042] 此外,根据本发明的固体颗粒包含至少一种乳化剂。可以使用任何通常已知和通常使用的乳化剂。可以使用单一的乳化剂以及乳化剂的混合物。

[0043] 合适的乳化剂是改性的(食品)淀粉,棕榈酸抗坏血酸酯,果胶,藻酸盐,角叉菜胶,叉红藻胶,糊精衍生物,纤维素和纤维素衍生物(例如醋酸纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基

纤维素),木质素磺酸盐、多糖胶(诸如阿拉伯树胶(gum acacia)(=阿拉伯胶(gum arabic))、改性阿拉伯树胶、TIC胶、亚麻籽胶、印度树胶、罗望子胶和阿拉伯半乳聚糖),明胶(牛、鱼、猪、家禽),植物蛋白(诸如豌豆、大豆、蓖麻子、棉花、土豆、甘薯、木薯、菜籽、向日葵、芝麻、亚麻籽、红花、扁豆、坚果、小麦、稻、玉米、大麦、黑麦、燕麦、羽扇豆和高粱),动物蛋白,包括乳或乳清蛋白,卵磷脂,脂肪酸的聚甘油酯(polyglycerol ester),脂肪酸的单甘油酯,脂肪酸的甘油二酯,脱水山梨糖醇酯,和糖酯(以及它们的衍生物)。

[0044] 优选的是不是来源于动物来源的乳化剂。

[0045] 更优选的乳化剂是改性的(食品)淀粉、多糖胶和植物蛋白。

[0046] 淀粉可以物理地和化学地改性。预胶化淀粉是物理改性淀粉的示例。酸性改性、氧化、交联的淀粉酯、淀粉醚和阳离子淀粉是化学改性淀粉的示例。

[0047] 固体颗粒中一种或多种乳化剂的量通常为基于所述固体颗粒的总重量为20-70wt-%;优选地基于所述固体颗粒的总重量为25-65wt-%。

[0048] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP7),所述SP7为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)或(SP6),其中所述至少一种乳化剂选自由以下项组成的组:改性的(食品)淀粉,棕榈酸抗坏血酸酯,果胶,藻酸盐,角叉菜胶,叉红藻胶,糊精衍生物,纤维素和纤维素衍生物(例如醋酸纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素),木质素磺酸盐,多糖胶(诸如阿拉伯树胶(=阿拉伯胶)、改性阿拉伯树胶、TIC胶、亚麻籽胶、印度树胶、罗望子胶和阿拉伯半乳聚糖),明胶(牛、鱼、猪、家禽),植物蛋白(诸如豌豆、大豆、蓖麻子、棉花、土豆、甘薯、木薯、菜籽、向日葵、芝麻、亚麻籽、红花、扁豆、坚果、小麦、稻、玉米、大麦、黑麦、燕麦、羽扇豆和高粱),动物蛋白,包括乳或乳清蛋白,卵磷脂,脂肪酸的聚甘油酯,脂肪酸的单甘油酯,脂肪酸的甘油二酯,脱水山梨糖醇酯,和糖酯(以及它们的衍生物)。

[0049] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP7'),所述SP7'为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)或(SP6),其中所述至少一种乳化剂不是来源于动物来源。

[0050] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP7''),所述SP7''为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)或(SP6),其中所述至少一种乳化剂选自由改性的(食品)淀粉、多糖胶和植物蛋白组成的组。

[0051] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP8),所述SP8为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')或(SP7''),其中基于所述固体颗粒的总重量,所述固体颗粒中一种或多种乳化剂的量为20-70wt-%。

[0052] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP9),所述SP9为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')或(SP7''),其中基于所述固体颗粒的总重量,所述固体颗粒中一种或多种乳化剂的量为25-65wt-%。

[0053] 此外,固体颗粒可包含其他成分(助剂)。显然,这些助剂不包括任何抗氧化剂。

[0054] 此类助剂是例如凝胶形成剂(诸如黄原胶或结冷胶);润湿剂(诸如甘油、山梨糖醇、聚乙二醇);染料;芳香剂;填充剂和缓冲剂。

[0055] 这些助剂可用于固体颗粒,用于固体颗粒的生产,用于最终产品(固体颗粒所用于的最终产品)和/或用于最终产品的生产。

[0056] 基于所述固体颗粒,这些化合物可任选地以至多15wt-%的量使用。

[0057] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP10),所述SP10为这样的固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')、(SP7'')、(SP8)或(SP9),其包含基于所述固体颗粒,至多15wt-%的至少一种助剂。

[0058] 因此,本发明涉及固体颗粒(SP11),所述SP11为这样的固体颗粒(SP10),其中所述一种助剂(或多种助剂)选自由以下项组成的组:凝胶形成剂(诸如黄原胶、结冷胶);润湿剂(诸如甘油、山梨糖醇、聚乙二醇);染料;芳香剂;填充剂和缓冲剂。

[0059] 取决于根据本发明的固体颗粒的生产方式,本发明的固体颗粒也可以包被有粉末,所述粉末用于粉末捕集(catch)方法中。此类粉末可以是例如玉米淀粉。

[0060] 基于包被有粉末的颗粒的总重量,粉末(尤其是玉米淀粉)的量可以为至多15wt-%。通常,粉末包衣的含量保持尽可能低,以便可以形成另一包衣层。

[0061] 此外,还可以用包衣层来包被固体颗粒。该层可以是任何已知和使用的包衣材料。

[0062] 本发明的固体颗粒的合适大小介于50-1000 μm (优选100-800 μm)之间;所述大小由颗粒的最长尺寸的直径限定,并通过众所周知的方法(如激光衍射)进行测量。

[0063] 使用Malvern Instruments Ltd.,UK的“Mastersizer 3000”,通过激光衍射技术测定根据本发明的固体颗粒的所有粒度。关于这种粒度表征方法的更多信息,可例如见于“Basic principles of particle size analytics(粒度分析的基本原理)”,Dr.Alan Rawle,Malvern Instruments Limited,Enigma Business Part,Groewood Road,Malvern,Worcestershire,WR14 1XZ,UK和“Manual of Malvern particle size analyzer(马尔文粒度分析仪手册)”。具体参考用户手册号MAN 0096,第1.0期,1994年11月。如果没有任何其他说明,则涉及本发明的固体颗粒的粗颗粒的所有粒度均为通过激光衍射测定的Dv90值(体积直径,群体的90%存在于该点以下,并且10%存在于该点之上)。粒度可以以干燥形式(即作为粉末)或以悬浮形式测定。优选地,将根据本发明的固体颗粒作为粉末来测定粒度。

[0064] 固体颗粒的粒度分布也不是本发明的必要特征(essential feature)。

[0065] 固体颗粒的形状也不是本发明的本质特征。形状可以是球状的或任何其他形式(也可以是各形状的混合物)。通常且优选地,颗粒是球状的。

[0066] 所述颗粒可以通过用于生产此类颗粒的任何通常已知的方法(喷雾干燥、喷淋冷却等)来生产。

[0067] 包被此类小颗粒的方法是众所周知的。这通常通过流化床喷雾造粒、薄膜包衣或湿法造粒来完成。

[0068] 本发明的固体颗粒主要用于生产压制片剂。

[0069] 因此,本发明涉及至少一种固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')、(SP7'')、(SP8)、(SP9)、(SP10)和/或(SP11)在压制片剂的生产中的用途。

[0070] 用于生产片剂的压力为至少5kN。

[0071] 用于生产片剂的压力通常介于5-40kN之间,优选地介于10-40kN之间,更优选地介于5-40kN之间。

[0072] 因此,本发明涉及生产压制片剂的方法(P),其中以至少5kN的压力压制至少一种固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')、

(SP7'')、(SP8)、(SP9)、(SP10)和/或(SP11)。

[0073] 因此,本发明涉及生产压制片剂的方法(P'),其中以介于5-40kN之间的压力压制至少一种固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')、(SP7'')、(SP8)、(SP9)、(SP10)和/或(SP11)。

[0074] 因此,本发明涉及生产压制片剂的方法(P''),其中以介于10-40kN之间的压力压制至少一种固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')、(SP7'')、(SP8)、(SP9)、(SP10)和/或(SP11)。

[0075] 因此,本发明涉及生产压制片剂的方法(P'''),其中以介于15-40kN之间的压力压制至少一种固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')、(SP7'')、(SP8)、(SP9)、(SP10)和/或(SP11)。

[0076] 还可以向根据本发明的固体颗粒中加入任何其他成分(诸如填充剂、着色剂、抗氧化剂、调味剂等),然后将颗粒压制成片剂。

[0077] 因此,本发明涉及方法(P1),所述P1为这样的方法(P)、(P')、(P'')或(P'''),其中加入至少一种其他成分。

[0078] 所述片剂可以是膳食补充剂或医药产品。这取决于另外加入到压制片剂中的物质。

[0079] 此外,本发明还涉及包含至少一种固体颗粒(SP)、(SP')、(SP1)、(SP1')、(SP2)、(SP3)、(SP4)、(SP5)、(SP6)、(SP7)、(SP7')、(SP7'')、(SP8)、(SP9)、(SP10)和/或(SP11)的压制片剂。

[0080] 通过以下实施例来说明本发明。所有温度均以℃给出,并且所有份数和百分比均与重量有关。

实施例

[0081] 实施例1:

[0082] 在容器中将370.6g的去离子水加热至60℃-65℃。加入324.00g的食品改性淀粉和121.2g的海藻糖,在60-65℃下搅拌时将混合物变成溶液。将获得的溶液冷却至50-55℃,并脱气1小时。然后,将188.78g的维生素A乙酸酯加入到基质体系中并乳化。该过程的温度总是保持低于65℃。乳化后,乳液内相的平均粒度为约272nm ($D_v(0.1) = 100\text{nm}$, $D_v(0.5) = 272\text{nm}$, $D_v(0.9) = 559\text{nm}$),测量是通过激光衍射(Malvern 3000)实现的。乳化后,检查并调整(如果必要的话)通过卤素水分分析仪(Mettler Toledo,HR73-P型)测定的乳液的水分(moisture)。然后,使用旋转喷嘴将150g乳液喷雾到含有1500g玉米淀粉的喷雾盘中。将获得的颗粒从过量的玉米淀粉中筛分出(150-600 μm),并在室温下使用空气流干燥。通过激光衍射(Malvern 3000)测得的干燥后最终产品的粒度为平均246 μm ($D_v(0.1) = 198\mu\text{m}$, $D_v(0.5) = 246\mu\text{m}$, $D_v(0.9) = 303\mu\text{m}$)。

[0083] 已获得了具有如表1所列出的组成的固体颗粒。

[0084] 表1:根据本发明的固体颗粒

[0085]

成分	量[重量%]
维生素A乙酸酯(2.8Mio I.U/g)	27.00
食品改性淀粉	48.39

海藻糖	18.61
玉米淀粉	4.00
水	2.00

[0086] 实施例2:具有抗氧化剂的组合物(对比例)

[0087] 遵循与上述相同的程序,其中使用190.82g的油混合物(188.78g的维生素A乙酸酯、1.04g的BHT)并使用较少的改性食品淀粉(316.75g)。

[0088] 表2:包含抗氧化剂(BHT)的固体颗粒

成分	量[重量%]
维生素A乙酸酯(2.8Mio I.U/g)	27.00
BHT	1.5
食品改性淀粉	47.31
海藻糖	18.19
玉米淀粉	4.00
水	2.00

[0090] 实施例3

[0091] 该实施例类似于实施例1进行,但是使用蔗糖代替海藻糖。

[0092] 实施例4(对比例)

[0093] 该实施例类似于实施例2进行,但是使用蔗糖代替海藻糖。

[0094] 测试了所有固体颗粒(来自实施例1、2、3和4)。结果汇总在下表中。

[0095] 表3:固体颗粒本身的稳定性(存储12个月)

固体颗粒	在 25°C下存储的维生素 A 乙酸酯的含量[%]	在 30°C下存储的维生素 A 乙酸酯的含量 [%]
实施例 1	90	82
实施例 2	90	83
实施例 3	90	81
实施例 4	84	81

[0097] 实施例5:压制片剂的稳定性

[0098] 将100g由27g维生素A乙酸酯颗粒(如在实施例1和实施例2中获得的)、33.24g微晶纤维素、49.86g磷酸钙和0.2g硬脂酸镁组成的粉末混合10分钟。然后用35KN的压力压制该最终制备物。将片剂(普通盘状;0.2g)在室温下存储在密闭的棕色玻璃瓶中,并在存储24个月后测定维生素A乙酸酯的含量。

[0099] 发现在这段存储时间之后,出乎意料地,两种片剂的维生素A乙酸酯的量均为64%。能够看出,不含抗氧化剂的固体颗粒与含有抗氧化剂的固体颗粒一样稳定。