



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110325177 A

(43)申请公布日 2019.10.11

(21)申请号 201880012376.0

厄恩斯特·泽迪

(22)申请日 2018.02.16

(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

代理人 赵艳

17156871.0 2017.02.20 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2019.08.16

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/50(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/053855 2018.02.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/149952 EN 2018.08.23

(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 艾勒格·范纳

罗尼·施维克特 凯·尔本

奥利维亚·布里吉特·维多尼

权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54)发明名称

生产包衣颗粒的方法

(57)摘要

本发明涉及包衣颗粒。这些包衣颗粒当被用在压缩片剂中时显示出改善的性质。

1. 生产包衣颗粒的方法,其中所述包衣颗粒包含

(a) 基于所述包衣颗粒的总重量,40wt-%-95wt-%的核,所述核包含至少一种活性成分,以及

(b) 基于所述包衣颗粒的总重量,5wt-%-60wt-%的包衣体系(其形成围绕所述核的包衣层),其中所述包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,

其特征在于顶部喷涂装置用于所述包衣。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述核在室温下被引入到所述顶部喷涂装置中。

3. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中入口温度保持在恒定温度。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述入口温度保持在30-60℃的恒定温度。

5. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中对熔融的包衣层化合物来说,喷涂速率保持恒定。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述喷涂速率是2g.min<sup>-1</sup>至8g.min<sup>-1</sup>。

7. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中在整个方法中使用1bar的雾化空气压力和100至120℃的雾化空气温度。

8. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中所述包衣颗粒的包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,所述蜡和/或所述脂肪具有30至85℃、优选地40至70℃的滴点。

9. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中所述包衣颗粒的包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,所述蜡和/或所述脂肪选自甘油单硬脂酸酯、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、甘蔗蜡、棕榈酸、硬脂酸、(完全)氢化棉籽油、(完全)氢化棕榈油和(完全)氢化菜籽油组成的组。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述包衣颗粒的包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,所述蜡和/或所述脂肪选自巴西棕榈蜡、小烛树蜡、甘蔗蜡和(完全)氢化棕榈油组成的组。

11. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中所述包衣颗粒的包衣体系包含基于所述包衣颗粒的总重量50wt-%-90wt-%的核和基于所述包衣颗粒的总重量10wt-%-50wt-%的包衣体系。

12. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中所述包衣颗粒的核包含至少一种选自以下组成的组的活性成分:维生素、多不饱和脂肪酸、类胡萝卜素、矿物质和植物提取物。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述包衣颗粒的核包含至少一种选自以下组成的组的活性成分:脂溶性维生素,例如维生素A、D、E和K(及其衍生物);水溶性维生素,例如维生素B和维生素C;和类胡萝卜素,例如α-胡萝卜素、β-胡萝卜素、8'-阿朴-β-胡萝卜素醛、8'-阿朴-β-胡萝卜酸酯、角黄素、姜黄素、虾青素、番茄红素、叶黄素、玉米黄质和藏花酸。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述包衣颗粒的核包含至少一种选自以下组成的组的活性成分:维生素A、D、E和K(以及这些维生素中任意一种的衍生物)。

15. 根据前面权利要求中任一项所述的方法,其中所述核由以下组成:

(i) 基于所述固体颗粒的总重量,至少20重量%(wt-%)的至少一种脂溶性维生素,

(ii) 至少一种乳化剂,和

(iii) 至少一种非还原糖。

## 生产包衣颗粒的方法

[0001] 本专利申请涉及生产特定包衣颗粒的方法。这些包衣颗粒当被用在压缩片剂中时显示出改善的性质。

[0002] 用于压实成片剂的颗粒通常含有一种或多种活性成分,这些成分对于片剂是必需的(用于消费者的需求)。这些活性成分的实例是维生素、类胡萝卜素、油、矿物质、植物提取物或任何其他常用的活性成分。首先将这些活性成分配制成颗粒,然后将其用于(例如)生产压缩(压实)的片剂,或者将它们用于预混合物中,然后将预混合物用于进一步制剂(例如压缩片剂或压实片剂)。

[0003] 这种颗粒的应用中的一个主要问题和缺点是,当对这种颗粒(包含片剂的必需成分)施加压力(通常大于5kN)时,通常会有一些必需成分从颗粒中挤出,在几天内降解,并在用于进一步制剂时损失。此外,由于这种“挤出”现象,也可能出现气味问题或变色问题,这取决于活性成分。这种众所周知的效应称为“初始损失”。为了确保在最终产品(例如压缩片剂或压实片剂)中,存在正确的(例如期望的)量的必需成分,现在通常使用过量剂量的必需成分。但过量剂量不是该问题的理想解决方案。

[0004] 发明人发现,当通过顶部喷涂法生产特定的包衣颗粒时,解决了这些上述问题,因为这些颗粒具有优异的性能。

[0005] 因此,本发明涉及一种生产包衣颗粒的方法(P),其中所述颗粒包含:

[0006] (a) 基于包衣颗粒的总重量,40wt-%-95wt-%的核,所述核包含至少一种活性成分,以及

[0007] (b) 基于包衣颗粒的总重量,5wt-%-60wt-%的包衣体系(其形成围绕核的包衣层),其中所述包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,

[0008] 其特征在于顶部喷涂装置用于所述包衣。

[0009] 获得的包衣颗粒包含:

[0010] (a) 基于包衣颗粒的总重量,40wt-%-95wt-%的核,所述核包含至少一种活性成分,以及

[0011] (b) 基于包衣颗粒的总重量,5wt-%-60wt-%的包衣体系(其形成围绕核的包衣层),其中所述包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,并且所述颗粒的特征在于:包衣层是可变形的并且厚度不规则,并且所述可变形的涂层包含多个空泡。

[0012] 在这种装置(顶部喷射装置)中,将核(其为待包衣的)引入装置中(优选在室温下引入然后加热)。然后将熔融的包衣层化合物喷涂到核上。入口温度优选地保持在恒定温度。(优选地大约30-60℃)。对于熔融的包衣层化合物来说,喷涂速率通常也保持恒定(优选地 $2\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 至 $8\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 、更优选地 $5\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ 至 $6\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ )。在整个方法中使用1bar的雾化空气压力和100至120℃的雾化空气温度。将包衣颗粒冷却至室温进入装置中,并将收集的自由流动的包衣颗粒过筛。

[0013] 因此,本发明还涉及方法(P1),其为这样的方法(P),其中核(其为待包衣的)在室温下引入到装置中。

[0014] 因此,本发明还涉及方法(P2),其为这样的方法(P)或(P1),其中入口温度保持在

恒定温度。

[0015] 因此,本发明还涉及方法(P2'),其为这样的方法(P2),其中入口温度保持在30-60℃的恒定温度。

[0016] 因此,本发明还涉及方法(P3),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)或(P2'),其中对熔融的包衣层化合物来说喷涂速率保持恒定。

[0017] 因此,本发明还涉及方法(P3'),其为这样的方法(P3),其中喷涂速率是2g.min<sup>-1</sup>至8g.min<sup>-1</sup>。

[0018] 因此,本发明还涉及方法(P3''),其为这样的方法(P3),其中喷涂速率是5g.min<sup>-1</sup>至6g.min<sup>-1</sup>。

[0019] 因此,本发明还涉及方法(P4),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')或(P3''),其中在整个方法中使用1bar的雾化空气压力和100至120℃的雾化空气温度。

[0020] 在上下文中,术语“包衣颗粒”总是指由包衣体系包衣的核。通常包衣覆盖整个颗粒,但它也可能具有一些“缺陷”,在缺陷处不存在包衣(但是颗粒表面的80%以上被包衣)。在上下文中术语“核”总是指颗粒,其通过任何公知和常用的技术(例如喷雾干燥、喷雾冷却、喷雾造粒、喷雾冷冻等)生产并且包含至少一种活性成分。包衣颗粒通常具有片剂可以被压实的尺寸。包衣颗粒的合适尺寸是50-1000μm(优选地100-800μm);尺寸由颗粒的最长维度的直径来限定,并通过公知的方法(如光散射)测量。根据本发明的固体颗粒的所有颗粒尺寸通过激光衍射技术使用英国Malvern Instruments Ltd.的“Mastersizer 3000”测定。关于该颗粒尺寸表征方法的进一步信息可以例如参见Alan Rawle博士的“颗粒尺寸分析的基本原理”(“Basic principles of particle size analytics”),Malvern Instruments Limited,Enigma Business Part,Grovedwood Road,Malvern,Worcestershire,WR14 1 XZ,UK和“Malvern颗粒尺寸分析仪手册”(“Manual of Malvern particle size analyzer”)。具体参考用户手册号MAN 0096,第1.0期,1994年11月。如果没有其他说明,则涉及根据本发明的固体颗粒的粗颗粒的所有颗粒尺寸是通过激光衍射确定的Dv90值(体积直径,90%的数量低于该点,10%的数量高于该点)。颗粒尺寸可以干燥形式测定(即作为粉末)或在悬浮液中测定。优选地,根据本发明的固体颗粒的颗粒尺寸是作为粉末确定的。

[0021] 颗粒尺寸的分布也不是本发明的必要特征。

[0022] 核的形状也不是本发明的必要特征。形状可以是球状的或任何其他形式(也是多种形状的混合物)。通常且优选地,核是球状的。

[0023] 根据本发明的包衣颗粒的包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪。在本发明的上下文中,蜡是特征性地由长烷基链组成的有机化合物。天然蜡(植物蜡、动物蜡)通常是脂肪酸和长链醇的酯。合成蜡是缺乏官能团的长链烃。用于本发明实施方式的脂肪由通常可溶于有机溶剂且很大程度上不溶于水的宽范围的一组化合物组成。在本发明的上下文中,氢化脂肪(或饱和脂肪)通常是甘油和脂肪酸的三酯。脂肪酸是碳和氢原子的链,羧基团在一端。这种脂肪可以具有天然来源或合成来源。可以氢化(多)不饱和脂肪以获得氢化(饱和)脂肪。

[0024] 特别合适的蜡和脂肪的滴点为30至85℃,优选地40至70℃。

[0025] 材料的滴点是当材料在标准条件下开始熔化时的温度(以℃计)。材料被加热很长时间,直到其物质状态从固态变为液态。滴点是从材料中释放第一滴时的温度。滴点(Tropfpunkt)的确定如标准DIN ISO 2176中所述进行。

[0026] 适用于本发明的蜡和脂肪的优选实例是甘油单硬脂酸酯、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、大豆脂肪、甘蔗蜡、棕榈酸、硬脂酸、(完全)氢化棉籽油、(完全)氢化棕榈油和(完全)氢化菜籽油。这些化合物可以原样使用或作为混合物使用。优选的是巴西棕榈蜡、小烛树蜡、甘蔗蜡和(完全)氢化棕榈油。

[0027] 因此,本发明还涉及方法(P5),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')或(P4),其中所述包衣颗粒的包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,所述蜡和/或脂肪具有30至85℃、优选地40至70℃的滴点。

[0028] 因此,本发明还涉及方法(P6),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)或(P5),其中所述包衣颗粒的包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,该蜡和/或脂肪选自甘油单硬脂酸酯、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、甘蔗蜡、棕榈酸、硬脂酸、(完全)氢化棉籽油、(完全)氢化棕榈油和(完全)氢化菜籽油组成的组。

[0029] 因此,本发明涉及方法(P6'),其为这样的方法(P6),其中所述包衣颗粒的包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,该蜡和/或脂肪选自巴西棕榈蜡、小烛树蜡、甘蔗蜡和(完全)氢化棕榈油组成的组。

[0030] 在本发明的一个优选的实施方式中,包衣颗粒包含基于所述包衣颗粒的总重量50wt-%-90wt-%的核和基于所述包衣颗粒的总重量10wt-%-50wt-%的包衣体系;更优选地,包含基于所述包衣颗粒的总重量60wt-%-80wt-%的核和基于所述包衣颗粒的总重量20wt-%-40wt-%的包衣体系。

[0031] 因此,本发明涉及方法(P7),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)或(P6'),其中包衣颗粒的包衣体系包含基于所述包衣颗粒的总重量50wt-%-90wt-%的核和基于所述包衣颗粒的总重量10wt-%-50wt-%的包衣体系。

[0032] 因此,本发明涉及方法(P7'),其为这样的方法(P7),其中包衣颗粒包含基于所述包衣颗粒的总重量60wt-%-80wt-%的核和基于所述包衣颗粒的总重量20wt-%-40wt-%的包衣体系。

[0033] 所述包衣颗粒的包衣体系也可以包含其他成分,这些成分对于本发明是非必需的。这些成分可以是染料、调味剂或任何其他成分,其可以在压缩片剂中具有目的。

[0034] 包衣颗粒的核包含至少一种活性成分,其在压缩片剂中是需要的。压缩片剂中活性成分的量可以变化,其取决于诸如活性成分的类型、片剂的使用等因素。根据本发明的压缩片剂中活性成分的量可以由在压缩片剂的生产过程中在核中的至少一种活性成分的量与与包衣相关联的核的量以及包衣颗粒最终的量来影响和控制。

[0035] 该活性成分(或活性成分的混合物)可以是任何种类的活性成分。成分可以是油溶性的或水溶性的。合适的成分是例如任何维生素、多不饱和脂肪酸(PUFA)、类胡萝卜素、矿物质、植物提取物或任何其他活性成分。合适的成分是脂溶性维生素,例如维生素A、D、E和K(及其衍生物);水溶性维生素,例如维生素B和维生素C;和类胡萝卜素,例如 $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、8'-阿朴- $\beta$ -胡萝卜醛、8'-阿朴- $\beta$ -胡萝卜酸酯、角黄素、姜黄素、虾青素、番茄红素、叶黄素、玉米黄质和藏花酸。

[0036] 在本发明的上下文中,优选的活性成分是脂溶性维生素。这些是维生素A、D、E和K(以及这些维生素中任意一种的衍生物)。特别优选的是维生素A和/或其衍生物。

[0037] 因此,本发明涉及方法(P8),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)或(P7'),其中所述包衣颗粒的核包含至少一种选自自由以下组成的组的活性成分:维生素、多不饱和脂肪酸、类胡萝卜素、矿物质和植物提取物。

[0038] 因此,本发明涉及方法(P8'),其为这样的方法(P8),其中所述包衣颗粒的核包含至少一种由以下组成的组的活性成分:脂溶性维生素,例如维生素A、D、E和K(及其衍生物);水溶性维生素,例如维生素B和维生素C;和类胡萝卜素,例如 $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、8'-阿朴- $\beta$ -胡萝卜醛、8'-阿朴- $\beta$ -胡萝卜酸酯、角黄素、姜黄素、虾青素、番茄红素、叶黄素、玉米黄质和藏花酸。

[0039] 因此,本发明涉及方法(P8''),其为这样的方法(P8),其中核包含至少一种选自自由以下组成的组的活性成分:维生素A、D、E和K(以及这些维生素中任意一种的衍生物)。

[0040] 因此,本发明涉及方法(P8'''),其为这样的方法(P8),其中核包含维生素A和/或其衍生物。

[0041] 在根据本发明的方法中使用的在包衣颗粒的核中的活性成分的量可以变化。基于核的总重量,该量可以高达75wt-%的至少一种活性成分。通常,基于核的总重量,核包含至少0.1wt-%的至少一种活性成分。含量取决于所用活性成分(或活性成分的混合物)的种类。它也可以更高,可以更低。核中活性成分的非常常见范围为基于核的总重量0.1-40wt-%。核中活性成分的另一个非常常见范围为基于核的总重量0.1-20wt-%。

[0042] 因此,本发明涉及方法(P9),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')或(P8'''),其中基于核的总重量,在包衣颗粒的核中该至少一种活性成分的量是至多75wt-%。

[0043] 因此,本发明涉及方法(P9'),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')或(P9),其中基于核的总重量,核中该至少一种活性成分的量是至少0.1wt-%。

[0044] 因此,本发明涉及方法(P9''),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)或(P9'),其中基于核的总重量,在包衣颗粒的核中该至少一种活性成分的量是0.1wt-%-40wt-%。

[0045] 因此,本发明涉及方法(P9'''),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')或(P9''),其中基于核的总重量,在包衣颗粒的核中该至少一种活性成分的量是0.1wt-%-20wt-%。

[0046] 在根据本发明的方法中使用的包衣颗粒的核可以包含用于生产颗粒(通过喷雾干燥、喷雾冷却、喷雾冷冻等)的其他组分,其包含活性成分。

[0047] 在本发明的上下文中,术语“核”总是指颗粒,其通过任何公知和常用的技术(例如喷雾干燥、喷雾冷却、喷雾造粒、喷雾冷冻等)生产并且包含上文所限定的至少一种活性成分。

[0048] 根据本发明的包衣颗粒的优选的核是包含以下的核:

[0049] (i) 基于核的总重量,至少20wt-%的至少一种脂溶性维生素,

[0050] (ii) 至少一种乳化剂,和

[0051] (iii) 至少一种非还原糖.

[0052] 也可以生产和使用仅具有这三种成分的核。

[0053] 因此,本发明涉及方法(P10),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')或(P9'''),其中核包含:

[0054] (i) 基于固体颗粒的总重量,至少20重量%(wt-%)的至少一种脂溶性维生素,

[0055] (ii) 至少一种乳化剂,和

[0056] (iii) 至少一种非还原糖。

[0057] 因此,本发明涉及方法(P10'),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')或(P9'''),其中核由以下组成:

[0058] (i) 基于固体颗粒的总重量,至少20重量%(wt-%)的至少一种脂溶性维生素,

[0059] (ii) 至少一种乳化剂,和

[0060] (iii) 至少一种非还原糖。

[0061] 优选的非还原糖是非还原性二糖;更优选蔗糖和/或海藻糖,最优选海藻糖。

[0062] 蔗糖是单糖葡萄糖和果糖的二糖组合,具有式 $C_{12}H_{22}O_{11}$ 。它可从许多供应商处购得。

[0063] 对人类来说,蔗糖通常从甘蔗或甜菜糖中提取和精制。

[0064] 海藻糖,也称为mycose或特里哈糖(tremalose),是由在两个 $\alpha$ -葡萄糖单元之间的 $\alpha, \alpha-1, 1$ -葡萄糖苷键形成的天然 $\alpha$ -连接的二糖。有一种工业方法,其中海藻糖来自玉米淀粉。海藻糖生物合成的生物途径是已知的。

[0065] 海藻糖可从各种供应商处购得。

[0066] 基于核的总重量,在核中非还原糖的量是5-55重量%(wt-%)。优选地基于核的总重量,10-50wt-%;更优选地基于核的总重量,15-45wt-%。

[0067] 因此,本发明涉及方法(P11),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)或(P10'),其中核包含基于核的总重量5-55wt-%的至少一种非还原糖(优选地蔗糖和/或海藻糖,更优选地海藻糖)。

[0068] 因此,本发明涉及方法(P12),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')或(P11),其中核包含基于核的总重量10-50wt-%的至少一种非还原糖,优选地蔗糖和/或海藻糖,更优选地海藻糖。

[0069] 因此,本发明涉及方法(P13),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)或(P12),其中核包含基于核的总重量15-45wt-%的至少一种非还原糖,优选地蔗糖和/或海藻糖,更优选地海藻糖。

[0070] 因此,本发明涉及方法(P14),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、

(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)或(P13),其中核包含基于核的总重量20-75wt-%的脂溶性维生素。

[0071] 因此,本发明涉及方法(P15),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)或(P14),其中核包含基于核的总重量25-70wt-%的脂溶性维生素。

[0072] 因此,本发明涉及方法(P16),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)或(P15),其中在核中至少一种乳化剂选自自由以下组成的组:改性(食物)淀粉、抗坏血酸棕榈酸酯、果胶、藻酸盐、卡拉胶、红藻胶、糊精衍生物、纤维素和纤维素衍生物(例如纤维素乙酸酯、甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素)、木质素磺酸盐、多糖胶(例如金合欢胶(=阿拉伯胶)、改性金合欢胶、TIC胶、亚麻子胶、茄替胶、罗望子胶和阿拉伯半乳聚糖)、明胶(牛、鱼、猪肉、家禽)、植物蛋白(例如豌豆、大豆、蓖麻子、棉花、土豆、甘薯、木薯、油菜籽、向日葵、芝麻、亚麻子、红花、扁豆、坚果、小麦、水稻、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、脂肪酸聚甘油酯、脂肪酸单甘油酯、脂肪酸双甘油酯、山梨聚糖酯和糖酯(及其衍生物)。

[0073] 因此,本发明涉及方法(P16'),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)或(P15),其中在核中至少一种乳化剂不是来源于动物来源。

[0074] 因此,本发明涉及方法(P16''),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)或(P15),其中在核中至少一种乳化剂选自自由改性(食物)淀粉、多糖胶和植物蛋白组成的组。

[0075] 因此,本发明涉及方法(P17),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')或(P16''),其中基于核的总重量,在核中的乳化剂的量是20-70wt-%。

[0076] 因此,本发明涉及方法(P17'),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')或(P16''),其中基于核的总重量,在核中的乳化剂的量是25-65wt-%。

[0077] 因此,本发明还涉及方法(P18),其为这样的方法(P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)或(P17'),其中核包含基于核至多15wt-%的至少一种助剂

[0078] 因此,本发明还涉及方法(P18'),其为这样的方法(P18),其中助剂(或多种助剂)选自自由以下组成的组:抗氧化剂(如抗坏血酸或其盐,生育酚(合成的或天然的),丁基化羟



基甲苯 (BHT), 抗坏血酸棕榈酸酯, 丁基化羟基苯甲醚 (BHA), 没食子酸丙酯, 叔丁基羟基喹啉, 乙氧基喹啉和/或脂肪酸的抗坏血酸酯; 稳定剂 (例如凝胶形成剂, 如黄原胶、结冷胶); 保湿剂 (如甘油、山梨醇、聚乙二醇); 染料; 香料; 填充剂和缓冲剂。

[0079] 一个包衣颗粒以及一个核的所有百分比总是加和为100%。

[0080] 本发明的必要特征是包衣 (包衣层) 的不规则性。这意味着核的包衣并非到处 (在整个核上) 具有相同的厚度。厚度可以是0 (无包衣) 至200微米 ( $\mu\text{m}$ )。通常厚度为0至100微米。可以例如使用光学或电子显微镜测量厚度。为了得到具有所公开的优异性质的包衣颗粒, 包衣层通常覆盖核的表面的至少80%。

[0081] 因此, 本发明还涉及方法 (P19), 其为这样的方法 (P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)、(P17')、(P18) 或 (P18'), 其中获得的包衣颗粒的包衣层的厚度是0至200 $\mu\text{m}$ 。

[0082] 本发明的一个必要特征是所述可变形的包衣层包含多个空泡。这通常导致特定的粗糙度范围。这些空泡的大小通常不同。它们可以是1nm至200 $\mu\text{m}$ 。尺寸由空泡的最长维度确定 (以与包衣层厚度相同的方式测量)。

[0083] 因此, 本发明还涉及包衣颗粒 (CP), 其是由以下方法中任一种生产的: (P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)、(P17')、(P18)、(P18') 或 (P19), 其中包衣层的空泡是1nm至200 $\mu\text{m}$ 。

[0084] 包衣层可以包含如此多的空泡, 以至于包衣仍然覆盖80%的核。

[0085] 如前所述, 通过上述任何方法获得的包衣颗粒当被压缩 (压实) 成片剂时显示较少的初始损失。术语“压缩”和“压实” (包括其动词形式的“压缩”和“压实”) 在本发明的上下文中含义相同。

[0086] 为了生产压缩片剂, 通常施加5-40kN的压力。

[0087] 因此, 本发明涉及生产压缩片剂的方法 (A), 其中用至少5kN (优选地5-40kN) 的压力压缩包衣颗粒 (CP), 所述包衣颗粒是由以下方法中任一种生产的: (P)、(P1)、(P2)、(P2)'、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)、(P17')、(P18)、(P18') 或 (P19)。

[0088] 压缩片剂的大小可以变化并且取决于片剂的用途。通常它们的尺寸为几毫米。此外, 压缩片剂的形状可以变化 (球状、蛋状等)。压缩片剂的大小和形状不是本发明的必要特征。压缩片剂还可以具有额外的包衣。这是一个非必要的特征。

[0089] 还可以添加任何额外成分、赋形剂和/或助剂, 以生产压缩片剂。这些是用于压制片剂的常用化合物。这些化合物 (赋形剂) 例如是填充剂 (例如微晶纤维素)、酸度调节剂 (例如磷酸钙)、抗粘附剂 (例如硬脂酸镁)、染料、调味剂、甜味剂等。在根据本发明的方法中, 这些化合物的量可以变化, 并且取决于所生产的压缩片剂和所用的包衣颗粒。也可以将任何种类的活性成分添加到片剂中。基于压制片剂的总重量, 这些成分的常用量高达99.9wt-%。

[0090] 因此,本发明涉及方法(B),其为这样的方法(A),其中使用基于压缩片剂的总重量0.1-40wt-%的包衣颗粒(CP)和基于压缩片剂的总重量60-99.9wt-%的至少额外成分、赋形剂和/或助剂,包衣颗粒是由以下方法中任一种生产的:(P)、(P1)、(P2)、(P2')、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)、(P17')、(P18)、(P18')或(P19)。

[0091] 百分比加起来为100%。

[0092] 因此,本发明涉及方法(B'),其为这样的方法(B),其中使用基于压缩片剂的总重量0.5-30wt-%的包衣颗粒和基于压缩片剂的总重量70-99.5wt-%的至少额外成分、赋形剂和/或助剂,所述额外成分、赋形剂和/或助剂选自填充剂(例如微晶纤维素)、酸度调节剂(例如磷酸钙)、抗粘附剂(如硬脂酸镁)、染料、调味剂和甜味剂组成的组。

[0093] 如上所述,本发明实施方式的主要优点是,当被压实(成片剂)时,根据本发明的包衣颗粒的初始损失显著低于现有技术的颗粒。

[0094] 用于生产片剂的压力通常为5至40kN。片剂可以通过公知和常用的压片装置来生产。

[0095] 此外,本发明涉及通过根据本发明的方法获得的压缩片剂。

[0096] 本发明还涉及压缩片剂(CT),其包含:

[0097] (i) 基于压缩片剂的总重量,0.1-40wt-%的包衣颗粒(CP),该包衣颗粒(CP)包含基于包衣颗粒的总重量40wt-%-95wt-%的核以及基于包衣颗粒的总重量5wt-%-60wt-%的包衣体系,所述核包含至少一种活性成分,并且所述包衣体系包含至少一种蜡和/或至少一种脂肪,

[0098] 和

[0099] (ii) 基于压缩片剂的总重量,60-99.9wt-%的至少一种额外成分、赋形剂和/或助剂,所述额外成分、赋形剂和/或助剂选自填充剂(例如微晶纤维素)、酸度调节剂(例如磷酸钙)、抗粘附剂(如硬脂酸镁)、染料、调味剂和甜味剂组成的组。

[0100] 以上针对在根据本发明的方法中使用的包衣颗粒所限定的所有优选项也涉及本文所限定的压缩片剂。

[0101] 本发明还涉及压缩片剂(CT1),其包含:

[0102] (i) 基于压缩片剂的总重量,0.1-40wt-%的包衣颗粒(CP),该包衣颗粒(CP)包含基于包衣颗粒的总重量40wt-%-95wt-%的核和基于包衣颗粒的总重量5wt-%-60wt-%的包衣体系,所述核包含维生素A和/或其衍生物,所述包衣体系由巴西棕榈蜡、小烛树蜡、甘蔗蜡和/或(完全)氢化棕榈油组成,

[0103] 和

[0104] (ii) 基于压缩片剂的总重量,60-99.9wt-%的至少一种额外成分、赋形剂和/或助剂,所述额外成分、赋形剂和/或助剂选自填充剂(例如微晶纤维素)、酸度调节剂(例如磷酸钙)、抗粘附剂(如硬脂酸镁)、染料、调味剂和甜味剂组成的组。

[0105] 百分比加起来为100%。

[0106] 附图:

[0107] 图1:包衣颗粒(横截面)的示意图。

[0108] 通过以下实施例说明本发明。所有温度均以℃为单位,所有份数和百分比均与重量有关。

## 实施例

### [0109] 实施例1

[0110] 使用顶部喷涂装置在GEA-Niro-AEROMATIC MP1流化床涂布器上,涂布约1250g颗粒尺寸分布在150 $\mu\text{m}$ 和600 $\mu\text{m}$ 之间的含有维生素A乙酸酯的颗粒。使约536.0g棕榈油FH熔融。在室温下将核引入反应器中并在42℃下温热。然后通过以5g. $\text{min}^{-1}$ 至6g. $\text{min}^{-1}$ 的喷涂速率将熔融的棕榈油FH喷涂在核上来开始该过程。在整个方法中使用1bar的雾化空气压力和100至120℃的雾化空气温度。入口温度在40℃下保持恒定,并且监测产物温度。将产物冷却至进入反应器。将收集的自由流动产物过筛以分离三种主要级分。

[0111] 收集的总产物1640g。

[0112] 低于500 $\mu\text{m}$ 的产率:98.6%

[0113]

筛分特征	产物的量[%]
<160 $\mu\text{m}$	<0.1
160-500 $\mu\text{m}$	98.6
>500 $\mu\text{m}$	1.4
总计	100.0

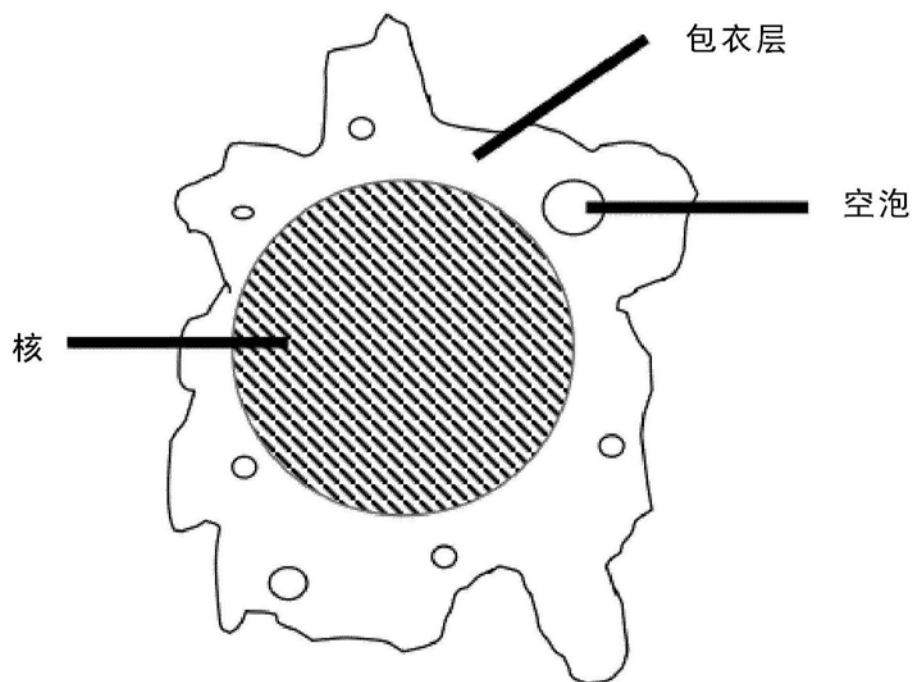


图1:包衣颗粒(横截面)的示意图