



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111936123 A

(43) 申请公布日 2020. 11. 13

(21) 申请号 201980024374.8

(22) 申请日 2019.04.10

(30) 优先权数据

18166672.8 2018.04.10 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.10.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/059005 2019.04.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/197432 EN 2019.10.17

(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 吉恩-克劳德·特里奇

(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

代理人 肖善强

(51) Int. Cl.

A61K 9/68 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/231 (2006.01)

A61K 31/232 (2006.01)

A23G 4/00 (2006.01)

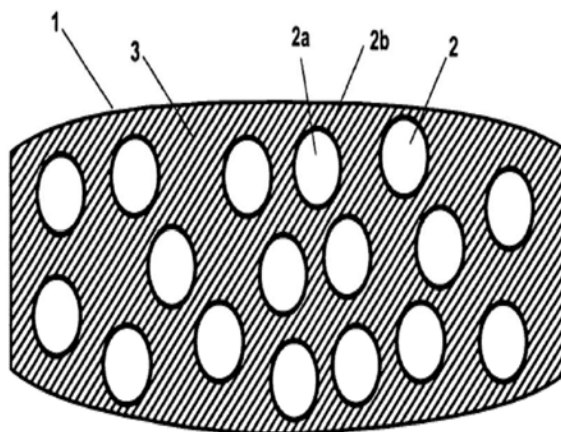
权利要求书2页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

具有弹性质地的多微粒固体剂型

(57) 摘要

本发明涉及一种多微粒固体剂型(1),所述多微粒固体剂型具有弹性质地并且含有包埋在可食用基质(3)中的多个微胶囊(2),所述微胶囊具有芯(2a)和壳体(2b)。所述微胶囊(2)含有活性成分,所述活性成分可以是药物和/或微量营养素。本发明的所述多微粒固体剂型可通过以下方法获得:其中对包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物进行浇铸。所述淀粉颗粒仅在浇铸后溶胀或溶解。



1. 一种生产具有弹性质地的多微粒固体剂型的方法，其中对包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物进行浇铸，并且其中基于所述混合物的总重量，所述混合物包含至少5重量%的至少一种聚合度超过300的淀粉，并且其特征在于所述微胶囊包封至少一种药物和/或至少一种微量营养素。
2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述混合物在浇铸期间具有小于60Pa·s的动态粘度，并且/或者当将所述混合物在其制备后2小时的粘度与同一混合物在其制备后6小时的粘度进行比较时，所述混合物的粘度在不进行冷却并且不进行加热的情况下增大至少100%。
3. 根据权利要求1或2所述的方法，其中基于所述混合物的总重量，所述混合物包含10重量%至40重量%的颗粒淀粉，优选地15重量%至35重量%的颗粒淀粉，最优选地20重量%至25重量%的颗粒淀粉。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述混合物包含初级微胶囊的团聚物，每个单独的初级微胶囊具有初级壳体并且所述团聚物被外壳包封。
5. 根据权利要求4所述的方法，其中所述初级壳体和/或所述外壳包含明胶、多磷酸盐，阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素、或它们的混合物。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述微胶囊包封疏水性液体，所述液体优选地包含至少一种多不饱和脂肪酸。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述微量营养物是多不饱和脂肪酸，并且其中所述多不饱和脂肪酸是游离脂肪酸、盐、酯、单酰基甘油(MAG)、二酰基甘油(DAG)、三酰基甘油(TAG)、磷脂(PL)或它们的混合物的形式。
8. 根据权利要求6或7所述的方法，其中所述多不饱和脂肪酸是 ω -3脂肪酸、 ω -3脂肪酸的酯、 ω -6脂肪酸、 ω -6脂肪酸的酯、或它们的混合物。
9. 一种经浇铸的多微粒固体剂型，所述经浇铸的多微粒固体剂型包含至少100个微胶囊，其中所述经浇铸的多微粒固体剂型的重量为1g至6g，和/或其中所述经浇铸的多微粒固体剂型包含至少10mg的至少一种多不饱和脂肪酸。
10. 根据权利要求9所述的经浇铸的多微粒固体剂型，其中所述经浇铸的多微粒固体剂型是通过根据权利要求1至8中任一项所述的方法获得的，和/或其中基于所述多微粒固体剂型的总重量，所述经浇铸的多微粒固体剂型包含优选地小于5重量%的水。
11. 根据权利要求9或10所述的经浇铸的多微粒固体剂型，其中所述经浇铸的多微粒固体剂型的重量为2g至5g，优选地3g至4g，和/或其中所述经浇铸的多微粒固体剂型包含至少20mg，优选地至少30mg的至少一种多不饱和脂肪酸。
12. 根据权利要求9至11中任一项所述的经浇铸的多微粒固体剂型，其中所述经浇铸的多微粒固体剂型不具有片剂形状，并且优选地具有圆锥形、球形、圆柱形或金字塔形的形状。
13. Mogul生产线用于浇铸多微粒固体剂型的用途，其中所述多微粒固体剂型包含至少100个微胶囊。
14. 根据权利要求13所述的用途，其中所述多微粒固体剂型是根据权利要求9至12中任一项所述的经浇铸的多微粒固体剂型。

15. 一种包装物,所述包装物包含至少一种根据权利要求9至12中任一项所述的多微粒固体剂型,其中所述多微粒固体剂型具有圆锥形的形状。

具有弹性质地的多微粒固体剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及用于口服施用的多微粒固体剂型的制备。

[0002] 多微粒固体剂型是通过将微丸与常规赋形剂和添加剂一起压制以产生片剂来生产的。所述微丸包含活性成分。微丸还可具有功能性包衣以控制活性成分的释放。

背景技术

[0003] WO 2013/092589公开了用于口服施用的多单位微丸片剂制剂。在WO 2013/092589的第4页上,讨论了与微丸 (pellet) 压制有关的问题。

[0004] 如在US 2010/247647的第[0006]段中所述,压制微丸会带来微丸的功能性包衣将被损伤的风险,从而导致对于患者而言的相当大的风险。

[0005] 典型的压片机施加约75kN/cm²的压力。迄今为止,尚无在施加如此高的压力时防止微丸损伤或避免微丸破裂的解决方案。

[0006] 微胶囊 (microcapsule) 比微丸更小。然而,当将微胶囊与常规的赋形剂和添加剂一起压制以产生用于口服的多微粒固体剂型时,会发生类似的问题。

[0007] WO 2009/010305涉及在将亲脂性健康成分的制剂压制成片剂时降低挤出损失,所述亲脂性健康成分被改性淀粉包封。

[0008] 因此,需要用于生产多微粒固体剂型的改进方法。

发明内容

[0009] 微胶囊被定义为在壳体材料 (例如蜂蜡、淀粉、明胶、亲水胶体或聚丙烯酸) 的薄包衣内的小固体颗粒或液滴。它们例如用于抗氧化和/或控制活性成分 (例如酶、调味剂、营养物质、药物等) 的释放速率。

[0010] 本发明要解决的问题是避免微胶囊壳体中的裂缝、孔洞等。当将包含微胶囊和常规赋形剂的混合物压制以产生多微粒固体剂型时,通常会发生此类损伤。

[0011] 微胶囊壳体中的裂缝可能导致被所述壳体包封的活性成分的泄漏。因此,本发明要解决的另一个问题是在生产多微粒固体剂型时避免活性成分的泄漏。

[0012] 一些活性成分具有不良的味道或异味。此类活性成分的泄漏使固体剂型无法使用。因此,本发明要解决的另一个问题是在制造多微粒固体剂型时减少不合格产品的数量。

[0013] 此外,患者对具有异味的固体剂型的依从性低。因此,本发明要解决的另一个问题是增加患者对多微粒固体剂型的依从性,所述多微粒固体剂型包含活性成分,所述活性成分具有异味或在氧化时变得发臭。

[0014] 令人惊讶的是,可以通过将包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物浇铸 (casting) 来制造多微粒固体剂型。通常,当所述颗粒淀粉与水接触时,其缓慢溶胀。因为颗粒淀粉缓慢溶胀,所以包含微胶囊的混合物在浇铸之前和期间具有低粘度。然而,在浇铸后,粘度大量增加,使得先前为液体的物质 (最晚在干燥后) 变成具有弹性质地的固体剂型。

[0015] 非颗粒淀粉迅速溶胀。因此,包含非颗粒淀粉的混合物从一开始就具有高粘度。高

粘度混合物的浇铸是不可能的,因为此类混合物不能充分流动。

[0016] 在本发明的制造过程期间不使用压片机,因此不会发生上述问题(例如,丸剂、微胶囊等的壳体或包衣中的裂缝或孔洞)。

[0017] 本发明涉及一种生产具有弹性质地的多微粒固体剂型的方法,其中对包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物进行浇铸,其特征在于所述微胶囊包封至少一种药物和/或至少一种微量营养素。优选的微量营养素是二十二碳六烯酸(DHA)。

[0018] 本发明还涉及一种通过浇铸获得的多微粒固体剂型,其中所述剂型包含至少100个微胶囊。

具体实施方式

[0019] 本发明的多微粒固体剂型是通过在优选地小于100°C,更优选地小于90°C,并且最优选地小于85°C的温度下浇铸特定混合物而获得的。不使用压片机。

[0020] 因此,本发明的多微粒固体剂型被称为“浇铸的”(或“经浇铸的”)多微粒固体剂型。

[0021] 优选的自动化Mogul生产线可以用于浇铸。迄今为止,Mogul生产线仅用于浇铸糖果产品。Mogul生产线的众所周知的供应商是MILTSAM(Miltenberg&Samton, Inc., Wilton, Connecticut 06897, USA)。

[0022] 图1示意性地示出了多微粒固体剂型(1),所述多微粒固体剂型包含多个包埋在可食用基质(3)中的微胶囊(2),所述微胶囊具有芯(2a)和壳体(2b)。通常,可食用基质(3)包含溶胀和/或溶解的淀粉颗粒。包封药物和/或微量营养素的微胶囊包含在芯(2a)中的药物和/或微量营养素。在本发明的一些实施方式中,芯(2a)包含两种或更多种不同的药物和/或两种或更多种不同的微量营养素。

[0023] 本发明的多微粒固体剂型是通过浇铸包含微胶囊的水性混合物获得的。在本发明的上下文中,术语“微胶囊”不涵盖细胞(例如细菌细胞)和病毒。

[0024] 在本发明的上下文中,术语“固体剂型”限于口服施用或可食用的剂型。这包括可类似于片剂作为可整体吞咽的小剂型。然而,它也包括过大而无法不咀嚼就吞咽的剂型。本领域技术人员理解,剂型的大小需要适应包埋在可食用基质中的微胶囊的大小和性质。如果使用具有功能性包衣的微胶囊,则不应咀嚼剂型,因为咀嚼可能损伤功能性包衣。在此类情况下,剂型必须小到足以在不咀嚼的情况下被吞咽。优选地,本发明的固体剂型的重量为至少1mg,更优选地至少100mg,最优选地至少1g。

[0025] 在本发明的上下文中,术语“功能性包衣”是指覆盖微胶囊(2)的壳体(2b),使得活性成分以受控或持续的方式释放的层。根据本发明的微胶囊优选地不具有功能性包衣。

[0026] 可以通过使用在EP 2 015 642 B1和EP 2 410 865 B1中描述的方法来制造根据本发明的多微粒固体剂型。所述专利没有公开包含微胶囊的组合物;所述专利涉及糖果制品。EP 2 015 642 B1和EP 2 410 865 B1中公开的任何淀粉颗粒均可用于本发明的上下文中。

[0027] 在本发明的优选实施方式中,使用类似于在EP 2 410 865 B1(参阅段落[0039]至[0045])中描述的方法的浇铸方法。

[0028] 根据本发明,对包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物进行浇铸。如果混合物的粘度

过高,则无法进行浇铸。因此,在浇铸期间,本发明的混合物的动态粘度小于 $60\text{Pa}\cdot\text{s}$,优选地小于 $50\text{Pa}\cdot\text{s}$,最优选地小于 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。

[0029] 在本发明的上下文中,“动态粘度”如EP 2 410 865 B1的段落[0093]中所述进行测量。

[0030] 本发明的淀粉颗粒溶胀或溶解在水性混合物中。因此,混合物的动态粘度随时间推移而增大。在本发明的一个实施方式中,进行该方法使得淀粉颗粒仅在浇铸后才溶胀或溶解,以便包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物的粘度在浇铸后的4小时内在不进行冷却并且不进行加热的情况下增大至少100%。在本发明的优选实施方式中,所述混合物的粘度在浇铸后的2小时内在不进行冷却的情况下增大至少200%。

[0031] 合适的淀粉颗粒不会立即溶胀和/或不会立即溶解。优选地,使用在EP 2 410 865 B1的段落[0011]至段落[0014]中所述的淀粉颗粒。因此,在本发明中所使用的淀粉颗粒的平均粒径优选地 $>1\mu\text{m}$ 并且 $<500\mu\text{m}$ 。

[0032] 在本发明的上下文中所使用的淀粉颗粒可以通过如下方法来获得:对至少一种淀粉进行溶解、凝胶化或塑化,任选地与喷雾干燥、滚筒干燥或挤出以及任选的研磨进行组合。

[0033] 适用于本发明的淀粉颗粒优选地包含如在EP 2 410 865 B1的段落[0015]至段落[0018]中所述的淀粉。优选的淀粉尤其可在Cerestar (例如CreamTex 75725) 和Emsland (例如Emden KH 15) 处获得。

[0034] 根据本发明的待浇铸的混合物优选地包含至少5重量%的至少一种聚合度超过300、优选地超过400、最优选地超过500的淀粉。如在EP 2 410 865 EP B1的段落[0015]中所述,这种淀粉被称为长链淀粉。在本文的上下文中,重量%是指待浇铸的混合物的总重量。

[0035] 本发明的经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地。因此,要求保护的多微粒固体剂型在拉伸或压缩后能够自发地恢复其形状。本领域技术人员理解,在进行此类测试时,用于拉伸或压缩本发明的多微粒剂型的力必须是合理的。举例来说,该力必须低于破坏剂型所需的力。在一个优选的实施方式中,多微粒固体剂型的质地类似于橡皮软糖(例如小熊软糖)的质地。因此,多微粒固体剂型在用两个手指拉伸或压缩后自发地恢复其形状。

[0036] 根据本发明的微胶囊的平均直径通常为 $1\mu\text{m}$ 至约 $2000\mu\text{m}$ 。由于该较小的尺寸,数百个微胶囊可包埋在可食用基质中。根据本发明的经浇铸的多微粒固体剂型包含优选地至少100个微胶囊,更优选地至少200个微胶囊,最优选地超过300个微胶囊。

[0037] 因此,本发明的优选实施方式涉及一种经浇铸的多微粒固体剂型,所述经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地并且包含至少100个微胶囊,其特征在于所述微胶囊具有或不具有功能性包衣。

[0038] 微胶囊(2)的芯(2a)包含至少一种活性成分。取决于活性成分的性质,芯可以是液体、固体、或它们的混合物。在本发明的一个实施方式中,微胶囊包封至少一种疏水或亲水化合物。所述化合物可以是药物和/或微量营养素。

[0039] 药物的示例是阿片类药物,包括 μ -阿片受体激动剂,例如阿芬太尼、丁丙诺啡、可待因、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、左美沙酮、美沙酮、吗啡、纳布啡、羟考酮、羟吗啡酮、哌替啶、哌替米特、瑞芬太尼、舒芬太尼、他喷他多、替利定、曲马多,以及它们的药学上可接受的

盐。

[0040] 因此,本发明的一个实施方式涉及一种具有弹性质地并且包含微胶囊的经浇铸的多微粒固体剂型,

[0041] 其特征在于所述微胶囊包封药物,例如阿片类药物,所述阿片类药物优选地选自由以下项组成的组:阿芬太尼、丁丙诺啡、可待因、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、左美沙酮、美沙酮、吗啡、纳布啡、羟考酮、羟吗啡酮、哌替啶、哌替米特、瑞芬太尼、舒芬太尼、他喷他多、替利定、曲马多,以及它们的药学上可接受的盐。

[0042] 微量营养素的示例是维生素、矿物质、植物提取物,或油(例如微生物油脂或海洋油脂)。

[0043] 由微生物产生或从微生物细胞获得的油被称为“微生物油脂”。由藻类和/或真菌产生的油分别被称为藻类油脂和/或真菌油脂。

[0044] 如本文所用,“微生物”是指例如藻类、细菌、真菌、原生生物、酵母以及它们的组合的生物,例如单细胞生物。微生物包括但不限于金藻(例如,不等鞭毛(Stramenopiles)界的微生物);绿藻;硅藻;沟鞭藻(例如,沟鞭藻纲(Dinophyceae)目的微生物,包括隐甲藻属(Cryptothecodinium)的成员,例如寇氏隐甲藻(Cryptothecodinium cohnii或C.cohnii);破囊壶菌(Thraustochytriales)目的微藻;酵母(子囊菌(Ascomycetes)或担子菌(Basidiomycetes));和毛霉属(Mucor)、被孢霉属(Mortierella)的真菌,包括但不限于高山被孢霉(Mortierella alpina)和舒克里被孢霉(Mortierella sect.schmuckeri);以及腐霉属(Pythium)的真菌,包括但不限于隐袭腐霉(Pythium insidiosum)。

[0045] 在一个实施方式中,微生物来自被孢霉属、隐甲藻属、壶菌属(Thraustochytrium),以及它们的混合物。在另一个实施方式中,所述微生物来自寇氏隐甲藻。在另一个实施方式中,所述微生物来自高山被孢霉。在另一个实施方式中,所述微生物来自裂殖壶菌属(Schizochytrium sp.)。在另一个实施方式中,微生物选自寇氏隐甲藻、高山被孢霉、裂殖壶菌属,以及它们的混合物。

[0046] 在更进一步的实施方式中,微生物包括但不限于属于以下属的微生物:被孢霉属、耳霉属(Conidiobolus)、腐霉属、疫霉属(Phytophthora)、青霉属(Penicillium)、枝孢属(Cladosporium)、毛霉属、镰刀菌属(Fusarium)、曲霉属(Aspergillus)、红酵母属(Rhodotorula)、虫霉属(Entomophthora)、刺孢囊霉属(Echinosporangium),以及水霉属(Saprolegnia)。

[0047] 在甚至进一步的实施方式中,微生物来自破囊壶菌目的微藻,所述微藻包括但不限于壶菌属(具体的种包括arudimentale、金黄色破囊壶菌(aureum)、benthicola、球囊破囊壶菌(globosum)、金尼破囊壶菌(kinnei)、动抱破囊壶菌(motivum)、多基底增殖破囊壶菌(multirudimentale)、厚棘破囊壶菌(pachydermum)、增殖破囊壶菌(proliferum)、蔷薇色破囊壶菌(roseum)、纹状破囊壶菌(striatum));裂殖壶菌属(具体的种包括聚合裂殖壶菌(aggregatum)、limnaceum、红树林裂殖壶菌(mangrovei)、小裂殖壶菌(minutum)、八孢裂殖壶菌(octosporum));吾肯氏壶菌属(Ulkenia)(具体的种包括amoeboidea、kerguelensis、minuta、深洋吾肯氏壶菌(profunda)、星状吾肯氏壶菌(radiate)、sailens、沙氏吾肯氏壶菌(sarkariana)、schizochytrrops、威瑟氏吾肯氏壶菌(visurgensis)、yorkensis);Aurantiaochytrium属;Oblongichytrium属;Sicyoidochytrium属;

Parientichytrium属;Botryochytrium属;以及它们的组合。吾肯氏壶菌属内描述的种将被视为裂殖壶菌属的成员。在另一个实施方式中,微生物来自破囊壶菌目。在另一个实施方式中,微生物来自壶菌属。在另一个实施方式中,微生物来自裂殖壶菌属。

[0048] 在某些实施方式中,所述油脂可包括海洋油脂。合适的海洋油脂的示例包括但不限于大西洋鱼油、太平洋鱼油或地中海鱼油,或它们的任何混合物或组合。在更具体的示例中,合适的鱼油可以是但不限于:绿鳕鱼油(pollack oil)、鲣鱼油、沙丁鱼油(pilchard oil)、罗非鱼油、金枪鱼油、海鲈鱼油、大比目鱼油、旗鱼油、梭子鱼油、鳕鱼油、鲱鱼油、沙丁鱼油(sardine oil)、鲱鱼油(anchovy oil)、毛鳞鱼油、鲱鱼油、鲭鱼油、鲑鱼油、金枪鱼油和鲨鱼油,包括它们的任何混合物或组合。适用于本文的其他海洋油脂包括但不限于鱿鱼油、墨鱼油、章鱼油、磷虾油、海豹油、鲸油等,包括它们的任何混合物或组合。

[0049] 海洋油脂包括 ω 脂肪酸,例如 ω -6脂肪酸和/或 ω -3脂肪酸。制造包含 ω -3脂肪酸(例如二十二碳六烯酸(DHA))的多微粒固体剂型特别具有挑战性,因为在脂肪酸氧化时会出现鱼腥异味。

[0050] 本发明的一个实施方式涉及一种经浇铸的多微粒固体剂型,所述经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地并且包含至少200个微胶囊,

[0051] 其特征在于所述微胶囊(2)不具有功能性包衣,和/或

[0052] 其特征在于所述微胶囊包封至少一种微量营养素,例如维生素、矿物质、植物提取物、油脂、或它们的混合物。

[0053] 当制造本发明的多微粒固体剂型时,对含水混合物进行浇铸。尽管往往不可能将疏水性液体分散或溶解在水性混合物中,但是有可能将微胶囊分散在水性混合物中,这是因为疏水性液体被壳体(2b)包围。当壳体(2b)包含亲水胶体(例如改性淀粉、明胶、多磷酸盐、阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素或它们的混合物)或由亲水胶体组成时,实现了良好的结果。

[0054] 因此,本发明的优选实施方式涉及一种经浇铸的多微粒固体剂型,所述经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地并且包含至少100个微胶囊,其特征在于所述微胶囊中的每一个微胶囊包封疏水性液体,所述疏水性液体优选地包含至少一种多不饱和脂肪酸,和/或其特征在于所述微胶囊中的每一个微胶囊具有至少一个壳体,所述壳体优选地包含至少一种亲水胶体或由其组成,所述亲水胶体为例如改性淀粉、明胶、多磷酸盐、阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素或它们的混合物。

[0055] 在一个优选的实施方式中,多不饱和脂肪酸的存在形式为游离脂肪酸、盐、脂肪酸酯(例如,甲基酯或乙基酯)、单酰基甘油(MAG)、双酰基甘油(DAG)、三酰基甘油(TAG)和/或磷脂(PL)、或它们的混合物。

[0056] 在又一个优选实施方式中,多不饱和脂肪酸是 ω -3脂肪酸、 ω -6脂肪酸、或它们的混合物。在最优选的实施方式中,多不饱和脂肪酸是二十二碳六烯酸(DHA)。

[0057] 因此,本发明的优选实施方式涉及一种经浇铸的多微粒固体剂型,所述经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地并且包含至少100个微胶囊,其特征在于所述微胶囊包封至少一种多不饱和脂肪酸,所述至少一种多不饱和脂肪酸优选地选自自由 ω -3脂肪酸和 ω -6脂肪酸组成的组(其中二十二碳六烯酸是特别优选的),和/或其特征在于所述微胶囊具有至少一个壳体,所述壳体包含优选地至少一种亲水胶体或由其组成,所述亲水胶体为例如改

性淀粉、明胶、多磷酸盐、阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素或它们的混合物。

[0058] 在本发明的一个特别优选的实施方式中,经浇铸的多微粒固体剂型包含如WO 03/086104中所公开的微胶囊。WO 03/086104的内容由此以引用方式并入本文。在所述实施方式中,多微粒固体剂型包含初级微胶囊的团聚物,每个单独的初级微胶囊具有初级壳体并且所述团聚物被外壳包封。优选地,所述初级壳体和/或所述外壳包含明胶、多磷酸盐,阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素、或它们的混合物。所述团聚物特别适用于浇铸。

[0059] 因此,在本发明的一个优选实施方式中,经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地,

[0060] 其中所述多微粒固体剂型包含初级微胶囊的团聚物,每个单独的初级微胶囊具有初级壳体并且所述团聚物被外壳包封,并且

[0061] 其中所述初级壳体和/或所述外壳包含明胶、多磷酸盐,阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素、或它们的混合物,并且

[0062] 其中所述初级壳体包封疏水性液体,所述疏水性液体优选地包含多不饱和脂肪酸。

[0063] 在所述实施方式中,多不饱和脂肪酸的存在形式优选地为游离脂肪酸、盐、脂肪酸酯(例如,甲基酯或乙基酯)、单酰基甘油(MAG)、双酰基甘油(DAG)、三酰基甘油(TAG)和/或磷脂(PL)、或它们的混合物,其中所述多不饱和脂肪酸优选地是 ω -3脂肪酸, ω -6脂肪酸或它们的混合物。

[0064] 本发明的另一个实施方式涉及一种经浇铸的多微粒固体剂型,所述经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地并且包含至少100个微胶囊,其特征在于所述微胶囊是根据EP 1 736 060 B1的权利要求1或根据EP 1 736 060 B2的权利要求1或根据EP1492417 B1的权利要求1或根据EP1492417 B2的权利要求1的微胶囊。所有这些已授予的欧洲专利都是WO 03/086104(出处同上)的专利族的成员。因此,EP 1 736 060 B1、EP 1 736 060 B2、EP1492417 B1和EP1492417 B2的内容也据此以引用方式并入本文。

[0065] 为了增强患者的依从性,待浇铸的混合物优选地是水果味的和/或含有糖。在本发明的优选实施方式中,糖被至少一种甜味剂代替。优选的甜味剂是麦芽糖醇糖浆和甜菊糖苷。令人惊讶的是,如果多微粒固体剂型包含麦芽糖醇糖浆和/或甜菊糖苷作为甜味剂,则本发明的经浇铸的多微粒固体剂型的弹性质地不会受到负面影响。

[0066] 因此,本发明的一个优选实施方式涉及一种经浇铸的多微粒固体剂型,所述经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地并且包含微胶囊和至少一种甜味剂,

[0067] 其特征在于所述微胶囊具有芯(2a)和壳体(2b),并且

[0068] 其特征在于所述壳体(2b)包含至少一种亲水胶体,例如改性淀粉、明胶、多磷酸盐、阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素或它们的混合物,并且

[0069] 其特征在于所述壳体(2b)包封维生素、矿物质、植物提取物、油或它们的混合物,并且优选地包封疏水性液体,所述疏水性液体优选地包含至少一种多不饱和脂肪酸,例如二十二碳六烯酸(DHA)。

[0070] 本发明的经浇铸的多微粒固体剂型的总重量优选地为1g至6g,优选地2g至5g,最优选地3g至4g。在本发明的优选实施方式中,经浇铸的多微粒固体剂型包含至少10mg,优选

地至少20mg,最优选地至少30mg的至少一种多不饱和脂肪酸。

[0071] 因此,本发明的一个甚至更优选的实施方式涉及一种经浇铸的多微粒固体剂型,所述经浇铸的多微粒固体剂型具有弹性质地并且包含微胶囊,

[0072] 其特征在于多微粒固体剂型的重量为1g至6g,并且

[0073] 其特征在于所述微胶囊具有芯(2a)和壳体(2b),并且

[0074] 其特征在于所述壳体(2b)包含至少一种亲水胶体,例如改性淀粉、明胶、多磷酸盐、阿拉伯树胶、藻酸盐、壳聚糖、角叉菜胶、果胶、羧甲基纤维素或它们的混合物,并且

[0075] 其特征在于所述壳体(2b)包封疏水性液体,所述疏水性液体包含 ω -3脂肪酸、 ω -6脂肪酸和/或它们的混合物,并且

[0076] 其特征在于所述多微粒固体剂型包含至少10mg,优选地至少20mg,最优选地至少30mg的至少一种多不饱和脂肪酸。

[0077] 在所述甚至更优选的实施方式中, ω -3脂肪酸和/或 ω -6脂肪酸优选地为游离脂肪酸、盐、脂肪酸酯(例如,甲基酯或乙基酯)、单酰基甘油(MAG)、二酰基甘油(DAG)、三酰基甘油(TAG)、磷脂(PL)或它们的混合物的形式。

[0078] 通过本发明的方法可获得根据本发明的多微粒固体剂型。

[0079] 本发明涉及一种生产具有弹性质地的多微粒固体剂型的方法,

[0080] 其中对包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物进行浇铸,并且

[0081] 其中基于混合物的总重量,所述混合物包含至少5重量%的至少一种淀粉,所述淀粉的聚合度优选地超过300,并且

[0082] 其特征在于所述微胶囊包封至少一种药物和/或至少一种微量营养素。

[0083] 要在本发明的方法中使用的混合物必须适用于浇铸,即混合物的粘度必须相当低。在本发明的一个优选实施方式中,所述混合物在浇铸期间的动态粘度小于 $60\text{Pa}\cdot\text{s}$,优选地小于 $50\text{Pa}\cdot\text{s}$,最优选地小于 $40\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。

[0084] 混合物的淀粉颗粒仅在浇铸后溶胀或溶解,使得所述混合物的粘度在浇铸后在不进行冷却或加热的情况下增大。在本发明的一个优选实施方式中,当将所述混合物在其制备后2小时的粘度与同一混合物在其制备后6小时的粘度进行比较时,所述混合物的粘度在不进行冷却并且不进行加热的情况下增大至少100%。

[0085] 混合物的粘度受各种因素(例如淀粉的量和淀粉的聚合度)影响。本领域技术人员知道如何确定聚合度(DP)。在本发明的一个实施方式中,如由Stewart,L.在“Determination of the degree of polymerization of oligosaccharides”;Nordin,P..Analytical Biochemistry,1963年2月,5(2):175-178中所述那样地测定聚合度(DP)。

[0086] 优选地,基于混合物的总重量,混合物包含10重量%至40重量%的颗粒淀粉,优选地15重量%至35重量%的颗粒淀粉,最优选地20重量%至25重量%的颗粒淀粉。

[0087] 因此,本发明的一个优选实施方式涉及一种生产具有弹性质地的多微粒固体剂型的方法,

[0088] 其中对包含水、微胶囊和淀粉颗粒的混合物进行浇铸,并且

[0089] 其中所述微胶囊包封至少一种药物和/或至少一种微量营养素,

[0090] 其特征在于当将所述混合物在其制备后2小时的粘度与同一混合物在其制备后6小时的粘度进行比较时,所述混合物的粘度在不进行冷却并且不进行加热的情况下增大至

少100%。

[0091] 本发明的又一个优选实施方式涉及一种生产具有弹性质地的多微粒固体剂型的方法，

[0092] 其中对包含水、微胶囊和颗粒淀粉的混合物进行浇铸，并且

[0093] 其中基于混合物淀粉颗粒的总重量，所述混合物包含10重量%至40重量%的颗粒淀粉，并且

[0094] 其中所述微胶囊包封至少一种药物和/或至少一种微量营养素，

[0095] 其特征在于基于混合物的总重量，所述混合物包含至少5重量%的至少一种聚合度超过300的淀粉。

[0096] 在这些优选的实施方式中，优选地使用如本文之前所述的微胶囊。

[0097] 对于浇铸，可以使用任何合适的模具。所获得的多微粒固体剂型的形状是通过选定模具的形状而获得的。经浇铸的多微粒固体剂型优选地不具有片剂形状。优选的形状是圆锥形、球形、圆柱形或金字塔形，其中经浇铸的多微粒固体剂型是特别优选的。

[0098] 基于多微粒固体剂型的总重量，所述经浇铸的多微粒固体剂型包含优选地小于10重量%，更优选地小于5重量%，最优选地小于2重量%的水。因此，取决于所浇铸的混合物中的水量，在浇铸后可能需要干燥步骤以去除至少一些水。

[0099] 任何合适的包装材料均可用于包装根据本发明的经浇铸的多微粒固体剂型。在本发明的一个优选实施方式中，经浇铸的多微粒固体剂型被包装在盒子、瓶子、泡罩或袋子中。如果本发明的经浇铸的多微粒固体剂型具有圆锥形状，则包装特别节省空间。

[0100] 当活性物质具有异味时，患者的依从性差。这尤其适用于具有鱼腥味的活性物质。令人惊讶的是，当使用本发明的经浇铸的多微粒固体剂型时，可以增强患者的依从性。患者看起来欣赏本发明的经浇铸的多微粒固体剂型的味道、形状和/或质地。

[0101] 因此，本发明还涉及本发明的经浇铸的多微粒固体剂型用于增强患者对优选地具有异味(例如鱼腥味)的活性成分的依从性的用途。在一个优选的实施方式中，用于所述用途的经浇铸的多微粒固体剂型是水果味的。

[0102] 实施例

[0103] 通过以下实施例来进一步说明本发明。

[0104] 实施例1:

[0105] 在实施例1中，二十二碳六烯酸(DHA)被选作模型物质。DHA是 ω -3脂肪酸。与大多数其他 ω -3脂肪酸一样，DHA易于氧化。DHA在氧化后会产生鱼腥味，该鱼腥味在食用时很容易识别，即使食用非常少量也是如此。

[0106] 在实施例1中，将MEG-3®DHA H粉(可从DSM®购得)与水、淀粉颗粒、糖、水果味调味剂和其他辅助化合物混合。所获得的混合物的动态粘度小于60Pa·s，即为足以如在EP 2 015 642 B1的实施例1中所解释的进行浇铸的液体。由此获得了呈圆锥形的多微粒固体剂型。所述圆锥具有类似于橡皮软糖的弹性质地。每个圆锥的总重量为3.6g，并且包含40mg的DHA。

[0107] 感官评价小组没有分辨出鱼腥味。

[0108] 实施例2:

[0109] 重复实施例1。然而，在实施例2中，糖被甜味剂(麦芽糖醇糖浆和甜菊糖苷)代替。

类似于实施例1,浇铸具有弹性质地的圆锥。

[0110] 实施例1的圆锥(具有糖)与实施例2的圆锥(用甜味剂代替糖)的直接比较发现了在甜度方面的微小差异。然而,实施例1的圆锥和实施例2的圆锥都没有鱼腥味。

[0111] 实施例2的圆锥的弹性类似于实施例1的圆锥的弹性。

[0112] 实施例3:

[0113] 重复实施例1。然而,在实施例3中,将MEG-3®DHA H粉替换为Life公司的DHA®S24-P100粉(也可从DSM®购得)。Life公司的DHA®S24-P100包含微胶囊,所述微胶囊封装来自素食来源的DHA。

[0114] 类似于实施例1,制造了具有弹性质地的圆锥。感官评价小组没有分辨出鱼腥味。

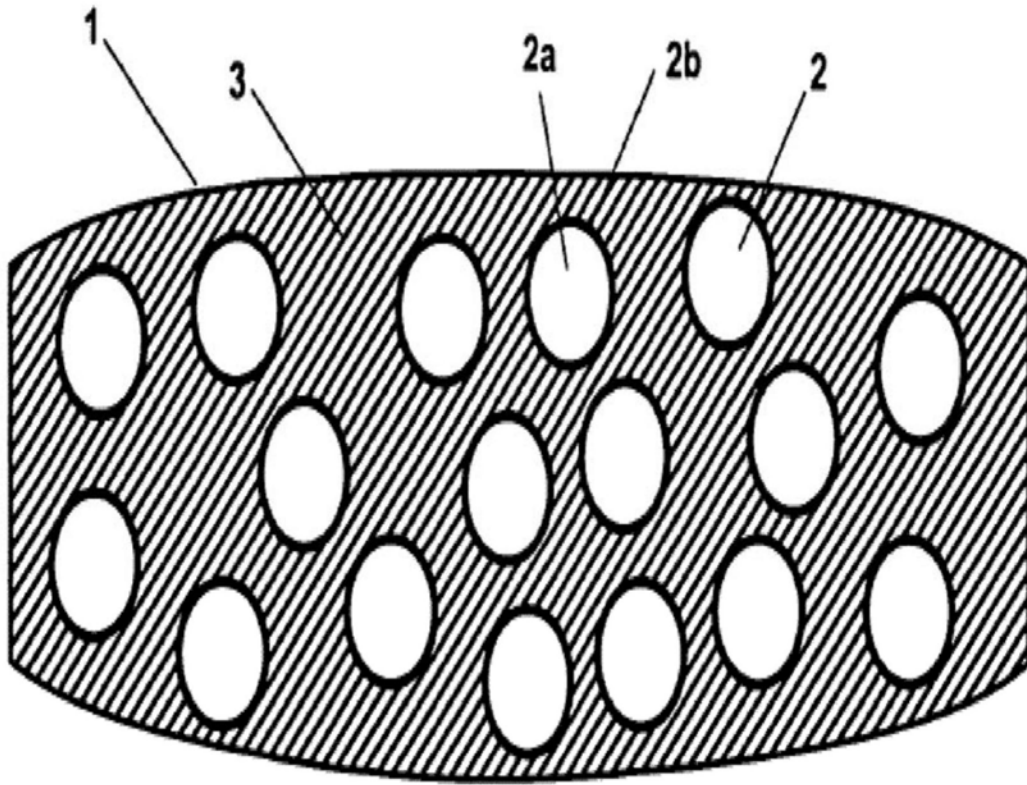


图1