

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/107

A61K 9/00 A23L 1/302

A23L 1/22 A61K 31/5513

A61P 3/02 A61K 31/55

A61K 31/10 A61K 31/58



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01816035.2

[43] 公开日 2003 年 12 月 10 日

[11] 公开号 CN 1461210A

[22] 申请日 2001.9.20 [21] 申请号 01816035.2

[30] 优先权

[32] 2000.9.20 [33] GB [31] 0023067.2

[32] 2000.9.20 [33] GB [31] 0023068.0

[32] 2000.9.20 [33] GB [31] 0023069.8

[86] 国际申请 PCT/GB01/04231 2001.9.20

[87] 国际公布 WO02/24165 英 2002.3.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.20

[71] 申请人 尼库麦德制药 AS

地址 挪威阿斯克

[72] 发明人 吉米·希施斯普龙·施吕特

扬·英韦·皮纳

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司

代理人 万学堂

权利要求书 3 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 乳剂及其浓缩物的制备

[57] 摘要

本发明提供一种制备液体乳剂组合物的方法。该组合物具有连续的水相和不连续的油相，其中，水相包含有凝胶试剂和增稠剂以及作为选择的生理上可忍受数量的至少一种水溶性维生素和/或非维生素药物，油相作为选择地含有至少一种亲脂性维生素和/或非维生素的亲脂性药物以及作为选择的可食用甘油三酸酯。所述乳剂组合物进一步包含至少一种乳化试剂。所述的方法包括形成一种含水组合物，该组合物包含凝胶试剂和增稠剂以及作为选择的至少一种水溶性维生素和/或非维生素药物的水溶液；形成一种与水不混溶的液体组合物，该组合物包含至少一种乳化试剂和可选地至少一种亲脂性维生素和/或非维生素的药物；混合所述与水不混溶的组合物和至少部分所述含水组合物，藉此形成水包油乳剂；以及如有需要，混入进一步的成分于所述的乳剂，藉此形成所述的液体乳剂组合物。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

- 1、一种制备液体乳剂组合物的方法，该组合物具有连续的水相和不连续的油相，其中，水相包含凝胶试剂和增稠剂以及可选的生理上可忍受数量的至少一种水溶性维生素和/或非维生素药物，不连续的油相可选地包含至少一种亲脂性维生素和/或非维生素药物以及可选的可食用甘油三酸酯，所述的乳剂组合物进一步包
5 含至少一种乳化试剂，所述的方法包括：
 形成含水组合物，该组合物包含凝胶试剂、增稠剂以及可选的至少一种水溶性维生素和/或非维生素药物的水溶液；
 形成与水不混溶的液体组合物，该组合物含有至少一种乳化试剂和可选的至少一种亲脂性维生素和/或非维生素药物；
10 混合所述与水不混溶的组合物和至少部分所述含水组合物，藉此形成水包油乳剂；以及
 如有需要，混入进一步的成分于所述的乳剂，藉此形成所述的液体乳剂组合物。
- 2、一种制备乳剂浓缩物的方法，包括：根据权利要求 1 所述的方法制备液体乳剂
15 组合物，然后干燥所述液体乳剂组合物。
- 3、一种制备乳剂浓缩物的方法，包括：喷干或冻干含有连续水相和不连续可食用油相的液体乳剂，该液体乳剂水相含有凝胶试剂和增稠剂，所述乳剂进一步含有至少一种乳化试剂。
- 4、如权利要求 2 或权利要求 3 所述的方法，其中干燥由喷干干燥实现。
- 20 5、如权利要求 4 所述的方法，进一步包括加入颗粒状蔗糖或山梨糖醇至喷干仪喷雾区的步骤。
- 6、如权利要求 1—5 任何之一所述的方法，其中所述液体乳剂进一步含有固体载体。
- 7、如权利要求 6 所述的方法，其中所述固体载体包括蔗糖、山梨糖醇、乳糖或麦芽糊精。
- 25 8、如任何前述权利要求所述的方法，其中所述凝胶试剂选自琼脂、藻酸盐、角藻胶、结冷胶和果胶。
- 9、如任何前述权利要求所述的方法，其中所述增稠剂是可食用的树胶或可食用树胶的混合物。
- 10、 如任何前述权利要求所述的方法，其中所述液体乳剂含有在其不连续油相中的非维生素药物化合物。
30

- 11、 如权利要求 10 所述的方法，其中所述药物化合物是亲脂性药物，选自普罗布考、地西洋、达那唑、卤泛群和环孢霉素 A。
- 12、 如权利要求 1—10 任何之一所述的方法，其中所述液体乳剂包含咳嗽抑制剂和一种或多种镇痛药。
- 5 13、 一种乳剂形式的药物组合物，该组合物含有不连续的油相和连续的水相，其中不连续的油相含有可食用的油，及溶解或分散在其中的非维生素药物化合物或化合物的混合物，连续的水相含有凝胶试剂、增稠剂和乳化试剂。
- 14、 一种喷干的乳剂浓缩物，包含：至少一种亲脂性维生素和 / 或非维生素药物、凝胶试剂和增稠剂，以及可选的可食用甘油三酯酸，进一步含有至少一种乳化试
- 10 剂。
- 15、 一种冻干的乳剂浓缩物，包含：至少一种亲脂性维生素和 / 或非维生素药物、凝胶试剂和增稠剂，以及可选的可食用甘油三酯酸，进一步含有至少一种乳化试剂。
- 16、 如权利要求 14 或 15 所述的乳剂浓缩物，其中所述亲脂性维生素和 / 或非维
- 15 生素药物存在于不连续相中。
- 17、 一种冻干或喷干的乳剂浓缩物，包含：至少一种水溶性维生素和 / 或非维生素药物、凝胶试剂和增稠剂，以及可选的可食用甘油三酯酸，进一步含有至少一种乳化试剂。
- 18、 如权利要求 14 或 15 所述的乳剂浓缩物，其中所述水溶性维生素和 / 或非维
- 20 生素药物存在于水相中。
- 19、 一种乳剂浓缩物，包含：分散在凝胶试剂、增稠剂和乳化试剂中的可食用油的小滴，所述乳剂浓缩物含有至少一种亲脂性维生素。
- 20、 一种试剂盒，该试剂盒包含两个容器，第一个容器含有生理上可容忍的含水液体，第二个容器含有如权利要求 14—19 任何之一所述的乳剂浓缩物。
- 25 21、 一种乳剂组合物，包含：连续的水相和不连续的油相，不连续的油相含有颗粒固体，所述颗粒固体的浓度使得所述各相为等密度。
- 22、 一种液体乳剂组合物，该组合物具有连续的水相和不连续的油相，其中，水相包含凝胶试剂和增稠剂，还含有可选的生理上可忍受数量的至少一种水溶性维生素和 / 或非维生素药物，不连续的油相可选含有至少一种亲脂性维生素和 / 或非
- 30 维生素药物，以及可选的可食用甘油三酸酯，所述乳剂组合物进一步含有至少一种乳化试剂，所述的油相包含至少选自 (i) 含有溶解在其中的具有生理活性或

有益化合物的不连续水相的小滴；(ii) 无机微粒；和 (iii) 非维生素亲脂性药物化合物；中至少一种。

23、 如权利要求 22 所述的乳剂组合物，其中所述非维生素亲脂性药物化合物选自普罗布考、地西洋、达那唑、卤泛群和环孢霉素 A。

5 24、 如权利要求 22 所述的乳剂组合物，其包含咳嗽抑制剂和一种或多种镇痛药。

25、 一种治疗与患维生素缺乏（如脚气病、夜盲症、巨成红血细胞造血病、恶性贫血、亚促凝血酶原贫血 (hypoprothrombis)、pellegra、口炎性腹泻、坏血病、佝偻病）相关疾病的人或哺乳动物的方法，所述方法包括给患者口服施用如权利要求 13—19、21 和 22 任何之一所述的组合物或乳剂浓缩物，可选地将其稀释在生理上容许的含水液体之后服用。

10

15

乳剂及其浓缩物的制备

本发明涉及乳剂及其浓缩物，例如，液体和干燥形式的含药物的制剂，例如一种糖浆剂、一种液体浓缩物、一种粉剂或片剂以及用于它们生产的方法，

5 作为选择，包括喷洒或冻干。

许多组合物，如药品、化妆品、保健食品等需要制成乳剂，一般是由于一个必需的组分是完全水不溶性的或者是优先考虑消费者更适合液体而不是固体的给药形式。

然而，以乳剂形式制造产品出现了它自己的问题，如乳剂本身及其组分的
10 稳定性，相对于浓缩的固体形式，增加的体积，以及由此导致增加储存和运输费用。

例如，在含有维生素的组合物（如食物添加剂或保健食品）的情况下，作为液体形式的制剂，具有延长了的贮藏或保存寿命，仍然产生了它自己的问题，特别是涉及维生素的稳定性。液体给药形式的维生素容易降解，主要是由于温
15 度、湿度、氧气、光和 pH 值的影响。其它维生素的存在也会影响每一个个体维生素的降解方式，这使得制作任务更进一步复杂。认识到最不稳定组分的稳定性决定产品总的贮藏寿命这点也是重要的。

在 USP 24 营养补剂专题的“油和水溶维生素：口服溶液”中强调了液体制剂形式中维生素的不稳定性引起的问题，它说明了补剂应该含有不少于某些维
20 生素标记量的 90%，不多于 250%，150%或 450%。因此，考虑到储存期间的降解，维生素组合物通常包含超过标记数量的某些维生素，这样就满足法律的要求，即在产品的整个贮藏寿命期间，维生素的含量必须至少与产品标签上所标示的一样高。尽管维生素的降解在某些程度上可以由使用多余的含量来补偿，多余的含量理想地应当相对小，否则，当使用相对新鲜的产品时，得到的剂量
25 就会远高于想要的水平。因此，USP 的专题文章设定了液体制剂中维生素含量的范围，从法律和成本的观点来看，该范围不希望宽。

更窄的范围显然是理想的。因此，对于生产具有增强稳定性的乳剂或乳剂浓缩物的方式有一个一般的要求

现在，我们发现通过联合使用乳化器、凝胶试剂和浓缩剂以及水和水不混

溶液体，可以生产具有很长储存寿命的水包油乳剂组合物。

我们也发现如此稳定的乳剂可以成功地被浓缩（如干燥）以及随后的重建。

因此，从一个方面来看，本发明提供一种制备液体乳剂组合物的方法。该组合物具有连续的水相和不连续的油相，其中，水相包含有凝胶试剂和增稠剂以及作为选择的生理上可忍受数量的至少一种水溶性维生素和/或非维生素药物，不连续的油相优选地含有至少一种亲脂性的维生素和/或非维生素药物以及作为选择的可食用甘油三酸酯。所述的乳剂组合物进一步包含至少一种乳化试剂，优选地选自可食用的磷脂和脂肪酸酯。所述的方法包括：

形成含水组合物，该组合物包含凝胶试剂和增稠剂以及作为选择的至少一种水溶性的维生素和/或非维生素药物的水溶液；

形成与水不混溶的液体组合物，该组合物包含至少一种乳化试剂和作为选择的至少一种亲脂性维生素和/或非维生素的药物；

混合所述与水不混溶的组合物和至少部分所述含水组合物，藉此形成水包油乳剂；以及

如有需要，混入更多的成分于所述的乳剂中，藉此形成所述的液体乳剂组合物，如，混入含有生理上可忍受矿物（如铁、锌）化合物的更多水或非水的组合物、增甜剂、更多的凝胶试剂或增稠剂、更多的维生素、非维生素药物、矿物质、香味剂、色素、防腐剂等。

优选地应该存在至少一种维生素和/或非维生素药物。更优选地应该存在至少一种维生素。

进一步来看，本发明提供一种液体乳剂组合物。该组合物具有连续的水相和不连续的油相，其中，水相包含有凝胶试剂，如琼脂和一种或多种树胶，如植物树胶，还含有作为选择的生理上可忍受数量的至少一种水溶性维生素和/或非维生素药物，不连续的油相优选地含有至少一种亲脂性的维生素和/或非维生素的药物以及作为选择的可食用甘油三酸酯。所述乳剂组合物进一步包含至少一种乳化试剂，优选地，选自可食用磷脂和脂肪酸酯，所述油相包含（i）含有溶解在其中的具有生理活性或有益化合物的不连续水相的小滴，（ii）无机微粒，和（iii）一种非维生素的亲脂性药物化合物；中至少一种。

就含多维生素和矿物质的乳剂而言，在本发明组合物中油相的主要部分（即至少 50% 的重量）优选地含有可食用油（如可食用甘油三酸酯）和/或维生素 E。

特别优选维生素 E。而且，亲脂性维生素可以存在于油相中。在含有药物的乳剂中，维生素可以被非维生素的亲脂性药物化合物所取代。

在本发明的组合物中，当可食用甘油三酸酯存在的时候，优选鱼油或更优选植物油，作为选择，全部或部分被氢化，如椰子油、大豆油、油菜籽油、向日葵油、红花油、芥末油、橄榄油和花生油等。特别优选的油是有丰富的相对短脂肪链的油，如有高丰度 C₆ 到 C₁₈ 或更优选的 C₈ 到 C₁₂ 脂肪酸残基。特别优选地是，重量平均脂肪酸碳含量在 C₈ 到 C₁₂ 的范围内。做为替代方案，油是一种有丰富长脂肪酸链的，如有高丰度 C₁₆ 到 C₂₂ 或特别是 C₁₈ 到 C₂₂ 的脂肪酸残基，尤其是 C₁₈。脂肪酸的外形可通过分馏植物油或混合不同来源的植物油按
10 要求调节。一般不优选高度不饱和脂肪酸。

油相，如可食用甘油三酸酯存在时，可食用甘油三酸酯以及维生素 E 或非维生素的亲脂性药物一起，优选构成整个组合物重量的 20%，如构成整个组合物重量的 10%，更优选可占整个组合物重量的 5%，更特别优选可占重量的 3%，还有更优选可占重量的 1%，如重量的 0.05 到 0.5%。

按照本发明，所使用的维生素 E 可以是维生素 E 可存在于其中的任何一种形式，包括衍生物、类似物、代谢物和生物前体，如 α -生育酚、 α -生育酚乙脂酸、 α -生育酚酸式丁二酸盐、维生素 E TPGS 和生育三烯酚。然而， α -生育酚乙脂酸，特别是 d-1- α -生育酚乙脂酸是优选使用的。

维生素 E 和可食用甘油三酸酯（当存在时）优选以重量比 1: 100 到 100: 1 存在，更优选 20: 80 到 98: 2，还更优选的是 75: 25 到 95: 5，特别是 85: 15 到 93: 7 存在，或维生素 E 应提供它的推荐日允许量的 80—120%。

本发明组合物中所用乳化剂优选磷脂。然而，可以使用其它脂肪酸酯乳化剂作为替代或添加到磷脂中，如脂肪酸酯（如 C₁₆₋₂₂，特别是 C₁₈ 脂肪酸）和多羟基乙醇（特别是 C₆ 乙醇）或其聚氧乙烯衍生物，特别是 span 和吐温非离子表面活性剂，尤其是聚山梨醇酯 80（如吐温 80），乙氧基 / 丙氧基化的阻断多聚物，例如，泊洛沙姆（poloxamers）、烷基多聚糖苷和聚丙烯酸聚合物，如聚羧乙基和 Pemulen 类型乳化剂。尽管如此，然而，这些乳化剂，特别是聚山梨醇酯 80，已经发现用于制药和食物添加剂领域，通常它们不优选用于食品，本
25 发明的组合物中优选使用磷脂。

30 本发明组合物中所用磷脂优选甘油磷脂，溶血磷脂或鞘磷脂，如神经鞘磷

脂 (SPH)、脑苷脂或神经节苷脂。甘油磷脂的例子包括磷脂酸 (PA)、磷脂酰乙醇胺 (PE)、磷脂酰胆碱 (PC)、磷脂酰甘油磷酸盐、N-酰基磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸 (PS)、磷脂酰肌醇 (PI)、磷脂酰甘油、二磷脂酰甘油、和缩醛磷脂。溶血磷脂的例子包括溶血卵磷脂、溶血乙醇胺、溶血肌醇、溶血丝氨酸、溶血甘油、溶血甘油磷酸盐、溶血甘油、溶血 (lyso) -N-酰基磷脂酰乙醇胺和溶血磷脂酸，甘油磷脂，如特别优选磷脂酰胆碱。磷脂可以是天然存在的、合成的或半合成的；然而，*avian* 蛋磷脂或植物来源的天然磷脂如特别优选卵磷脂，例如，大豆、向日葵、油菜籽、玉米或花生卵磷脂。半合成的磷脂是指对天然磷脂进行了化学修饰，如水解，举例来说，用磷脂酶如磷脂酶 A₁、A₂、B、C、或 D，特别是磷脂酶 A₂ 进行酶解。可以是单磷脂或两到多个磷脂联合使用。植物来源的卵磷脂通常包含磷脂的混合物，如 PC 连同一或多个 PE、PI、PS、PA 和 SPH。一个特别合适的商购得到的食品级磷脂的例子是 Emultop (可以从德国汉堡 Lucas Meyer GmbH 买到)，这是一种脱脂的酶水解得到的大豆卵磷脂，含有丰富的溶血磷脂。由于含有生育酚和固有的抗氧化特性，也特别优选卵磷脂酯作为磷脂使用。

在随后的乳化之前，优选乳化试剂如磷脂或脂肪酸酯乳化剂用于制备水相和油相。乳化试剂在整个油相中的重量比优选在 1: 3 到 1: 25，更优选 1: 5 到 1: 20，更优选 1: 7 到 1: 15，特别是 1: 8 到 1: 12。

作为替代方案，乳化试剂在整个油相中的重量比在 1: 5 到 1: 200，更优选 1: 10 到 1: 100，特别是 1: 12 到 1: 70。

人们认为，磷脂或脂肪酸酯提供了乳剂中油滴至少部分表面膜，这一层膜充当了既促进乳剂又促进分散在油滴中的维生素和 / 或非维生素亲脂药物的稳定性的作用。通过减少氧跨过乳剂小滴中油-水界面的扩散，亲脂维生素和亲脂维生素药物得以保护。希望的是，除了维生素 E，油相中维生素的浓度相对低，以便在它们在油中的浓度和油-水界面的表面区域之间有低的比率。

存在于组合物中的亲脂性或亲水性的维生素或非维生素药物或其它试剂 (如矿物质) 可以掺进乳剂油相小滴中的颗粒或小滴 (如去氧水溶液小滴)。颗粒或小滴可以有一个小的直径，如 1 到 1000 纳米，优选 5 到 800 纳米，特别是 10 到 600 纳米。因此颗粒或小滴会免于暴露于氧气而得以保护。因此，水包油包水乳剂也在本发明的乳剂范围内。

适合用于本发明的亲脂性维生素包括维生素 E、维生素 A、维生素 K 和 / 或维生素 D, 尤其是维生素 A、维生素 D 和维生素 E, 特别是维生素 E。然而, 这些维生素的任何之一或上述的任何组合, 都适合用于本发明的组合物中。

本发明组合物中所使用的维生素 E 可以是它的多种活性形式的任何一种, 5 包括衍生物、类似物、代谢物和生物前体, 如胆钙化甾醇 (维生素 D3)、麦角钙化甾醇 (维生素 D2)、 1α -25-二羟基维生素 D、25-羟基维生素 D、 1α -羟基维生素 D 等。

优选麦角钙化甾醇, 以及胆钙化甾醇。维生素 D3 可容易地通过商购从食用油基地, 如 Roche 得到。这样的形式可包括可食用甘油三酸酯, 应该注意的 10 是, 组合物中可食用甘油三酸酯的总量可包括来自维生素 D 混合物的衍生形式。

本发明组合物中所使用的维生素 A 可以是它的多种活性形式的任何一种, 包括类似物、衍生物、代谢物和生物前体, 如视黄醇、视黄醇酯、脱氢视黄醇和 β -胡萝卜素。本发明组合物中最优选的是视黄醇。

本发明组合物中所使用的维生素 K 可以是它的多种活性形式的任何一种, 15 包括类似物、衍生物、代谢物和生物前体, 如维生素 K1、甲基萘醌类维生素和甲萘醌。

适合用于本发明组合物的水溶性维生素包括硫胺素、核黄素、烟酸、烟酰胺、维生素 B6 基团、生物素、泛酸、叶酸、吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺、肌醇、维生素 B12、胆碱和 / 或抗坏血酸。这些维生素的任何之一或上述的任何组合, 20 都适合用于本发明的组合物中。

烟酰胺 (也即一种 B 复合维生素) 可以以任何一种可得到的活性形式使用, 包括类似物、衍生物、代谢物和前体物。

硫胺素 (维生素 B1) 可以以任何一种可得到的活性形式使用, 包括类似物、衍生物、代谢物和前体物。优选的形式包括焦磷酸硫胺素、盐酸硫胺素和硝酸 25 硫胺素。

核黄素 (维生素 B2) 可以以任何一种可得到的活性形式使用, 包括类似物、衍生物、代谢物和前体物。优选的形式包括核黄素、核黄素 5' 磷酸盐和核黄素 5' 磷酸钠。

泛酸 (一种 B 复合维生素) 可以以任何一种可得到的活性形式使用, 包括 30 衍生物、类似物、代谢物、前体物以及作为盐。作为盐的形式, 优选泛醇。

吡哆醇（一种维生素 B6）可以以任何一种可得到的活性形式使用，包括类似物、衍生物、代谢物 and 前体物。（其它的 B6 维生素包括吡哆醛和吡哆胺，也能用于本发明的组合物中。）

5 叶酸（一种 B 复合维生素）可以以任何一种可得到的活性形式使用，包括类似物、衍生物、代谢物 and 前体物以及作为盐，特别是抗坏血酸钠、钾或钙盐。

某些维生素具有相对低的水溶解性，如核黄素和叶酸，这些也可以包括在本发明的组合物中，以分散而不是完全溶解的形式存在。

10 优选地，本发明的组合物含有维生素和 / 或矿物质，它们的范围在推荐日允许量（RDA）的 15 至 500% 之间，优选 30 至 200% RDA，特别是每一剂量 80 至 120% RDA。RDA 在 1990 年 9 月 24 日的 Council Directive 得到了详细说明，有关食品的营养标明 (90/496/EEC) 如下：

维生素 A: 800 微克

维生素 D: 5 微克

维生素 B: 10 毫克

15 维生素 C: 60 毫克

硫胺素: 1.4 毫克

核黄素: 1.6 毫克

烟酸: 18 毫克

维生素 B6: 2 毫克

20 叶酸: 200 微克

维生素 B12: 2 微克

生物素: 0.15 毫克

泛酸: 6 毫克

维生素 K: 50 微克

25 维生素 B12 和维生素 K 的推荐每日量是来自 “Nordic guidelines for intake of nutrients, 1996”)”。

为补偿任何形式的降解，本发明的组合物中可含有过量的维生素。然而，本发明的组合物中所用的维生素相对稳定，因而，仅有小的过量，可以用在 0 至 25%，优选 0 至 15%，更优选 0 至 10%，如 5 至 10% 的范围。

30 维生素 A 和维生素 D 的 10% 的过量就能确保室温下 18 个月的贮藏寿命。

维生素 E (DL- α -tocopheryl 乙酸盐) 的 5% 的过量就能确保相同的贮藏寿命。下述过量值可以用于水溶性维生素: 硝酸硫胺素(10%), 烟酰胺(5%), 抗坏血酸(25%), 吡哆醇盐酸盐(5%), 泛醇(10%), 维生素 B12(20%), 核黄素(5%) 以及叶酸(20%)。

- 5 理想地, 本发明的组合物含有: 可选的 120 微克至 4000 微克, 优选 640 微克至 960 微克的维生素 A; 可选的 0.75 微克至 25 微克, 优选 4 微克至 6 微克的维生素 D; 可选的 9 至 300 毫克, 优选 48 至 72 毫克的维生素 C; 可选的 0.21 毫克至 7 毫克, 优选 1.12 毫克至 1.68 毫克的硫胺素(维生素 B1); 可选的 0.24 毫克至 8 毫克, 优选 1.28 毫克至 1.92 毫克的核黄素(维生素 B2); 可选的 2.7 毫克至 90 毫克, 优选 14.4 毫克至 21.6 毫克的烟酸(维生素 B3); 可选的 0.3 毫克至 10 毫克, 优选 1.6 毫克至 2.4 毫克的吡哆醇(维生素 B6); 可选的 30 微克至 1000 微克, 优选 160 微克至 240 微克的叶酸(维生素 9); 可选的 0.6 微克至 6 微克, 优选 1.6 至 2.4 微克的维生素 B12; 可选的 0.225 毫克至 0.75 毫克, 优选 0.12 毫克至 0.18 毫克的生物素; 可选的 0.9 毫克至 30 毫克, 优选 4.8 毫克至 7.2 毫克的泛酸(维生素 B5); 和 / 或 7.5 微克至 250 微克, 优选 40 微克至 60 微克的维生素 K。
- 10
- 15

除了亲脂性维生素 / 非维生素药物、可选的水溶性维生素、乳化试剂 (如磷脂)、凝胶试剂和增稠剂以及水之外, 按照本发明, 组合物可以, 实际上通常会含有其它生理上可容忍的组分, 例如, 增甜剂、淀粉、抗氧化剂、异黄酮、 β -胡萝卜素、番茄红素、可溶及不可溶的纤维、矿务质 (如锌或铁)、着色剂、pH 调节剂 (如缓冲试剂或成酸剂, 如柠檬酸、乳酸、苹果酸等)、防腐剂 (如苯甲酸盐和山梨酸酯)、香味剂等。

20

本发明的组合物含有一种粘度调节剂, 如能增加水相粘度的物质, 最优选的是联合使用增稠剂 (例如树胶) 和凝胶试剂, 例如联合使用琼脂和可食用树胶如槐豆胶、瓜尔豆胶、黄原胶、阿拉伯树胶或黄芪树胶。增稠试剂的其它例子包括纤维素衍生物, 例如甲基纤维素、羧甲基纤维素、酸羟丙酯纤维素 (hydroxypropylcellulose)、甲基酸羟丙酯纤维素 (methylhydroxypropylcellulose)、和酸羟丙酯甲基纤维素 (hydroxypropylmethylcellulose) 以及基于玉米、蜡质玉米、马铃薯、小麦、水稻和木薯的修饰淀粉。凝胶试剂和增稠剂联合使用的总浓度通常占整个液体

25

30

乳剂组合物 0.1 至 5%w/w, 更优选 0.5 至 3%w/w, 特别是 0.1 至 1.5%w/w。凝胶试剂和增稠剂联合起来起到增强乳剂物理稳定性的作用。凝胶试剂被定义为一种溶解在水中时能形成凝胶的物质。凝胶试剂的例子包括藻酸盐, 更特别的如钠—藻酸盐、钾—藻酸盐、铵—藻酸盐、镁—藻酸盐或钙—藻酸盐, 丙烯
5 乙二醇藻酸盐、角藻胶, 更特别的如 κ -角藻胶、 ι -角藻胶、 λ -角藻胶, 结冷胶, 更特别如高酰基或低酰基结冷胶, 果胶, 更特别如高甲氧基果胶或低甲氧基果胶, 以及明胶, 更特别如动物或鱼来源的明胶。凝胶试剂优选的使用浓度占整个组合物的 0.02 至 1% w/w, 更优选的是 0.03 至 0.4% w/w, 特别是 0.04 至 0.3% w/w。一种特别优选的凝胶试剂是琼脂, 并且特别优选与一种或多
10 种可食用树胶如槐豆胶和瓜尔豆胶一起使用。增稠剂优选的使用浓度占整个组合物重量的 0.05 至 1.5%。

本发明的组合物预期用于口服摄取。对口服摄取而言, 组合物理想地应含有增甜剂和香味剂以便增加消费者对它们的接受程度。使用的增甜剂可以是天然的增甜剂, 如单、双以及多糖, 例如蔗糖、果糖、呋喃寡糖(寡聚果糖), 葡
15 萄糖、葡萄糖浆、转化糖、麦芽糊精或糖醇如山梨糖醇、山梨糖醇糖浆、麦芽糖醇、麦芽糖醇糖浆、乳糖醇、甘露醇、木糖醇、异麦芽糖醇等, 或是人造增甜剂。强烈浓重增甜剂的例子包括阿斯巴甜、acesulfam K、新桔皮苷(neohesperidine)二氢查耳酮、沙马汀(thaumatin)、糖精、糖精盐(即糖精钠)以及环己磺酸盐和环己磺酸。增甜剂可以单独或两或多种联合使用。优
20 选的天然增甜剂是糖和果糖, 方便地是使用含 70%固体(干燥时)的糖浆, 同样地, 山梨糖醇使用 70%的糖浆, 还有呋喃寡聚糖, 特别优选联合使用阿斯巴甜和acesulfam K, 如以 2: 1 至 1: 2 的重量比, 特别是 0.9: 1 至 1: 0.9 的重量比例使用。

特别优选联合使用阿斯巴甜、acesulfam 以及菊糖和 / 或呋喃寡聚糖, 因为
25 这种联合使用具有一种协同作用的味觉效应, 相对有效地模拟糖的增甜效应并且掩盖了人造增甜剂的任何令人生厌的气味。呋喃寡聚糖可通过部分水解菊糖得到, 并且可以从比利时 Orafiti SA, Tienen 公司得到, 其商品名为 Raftilose, 该公司还供应商品名为 Raftiline 的菊糖。呋喃寡聚糖还可从法国 Beghin-Meiji Industries, Neuilly-sur-Seine 公司得到, 其商品名为
30 Actilight。通常, 每两份重量的阿斯巴甜和acesulfam 使用 100 至 5000 份重

量的菊糖或呋喃寡聚糖。

本发明组合物的增甜剂含量依赖于使用的特定增甜剂以及组合物消费之前是否被稀释。故此，应选择增甜剂的含量以便消费时得到较好的甜味。典型地，增甜剂的含量在 0.05 至 1% w/w，其中，使用强烈浓重的人造增甜剂，如约 5 0.1 至 0.3% w/w。使用天然增甜剂（如转化糖或果糖）情况下，它们可典型地占到 20 至 50% w/w，更优选的是在干燥的固体基础上，占整个组合物的 30 至 50%。

对用于不需要低卡路里产品的青少年和儿童的组合物，天然增甜剂（如糖醇）和非致癌的增甜剂可优先于人造增甜剂而优选使用。然而，对用于对卡路 10 里在意的成人的产品，可以优选人造增甜剂。

本发明的组合物中有用的香味剂的例子包括水果（如凤梨或柑橘类）浓缩物和浓缩的含水或非含水香味剂，比如香味油，如柑橘类油，例如冷压的橘子油（B.P.）。橘子浓缩汁，如 65 Brix 橘子浓缩汁特别合适。香味试剂以足以给 15 与组合物，可选地在稀释后一种惬意的气味的浓度来使用。在 65 Brix 橘子浓缩汁的例子中，它可以以相对于整个乳剂的 1 至 20% w/w，优选 2 至 15% w/w 的浓度使用。作为替代方案，冷压的橘子油 BP 可以以相对于整个乳剂的 0.04 至 0.3% w/w，优选 0.06 至 0.2% w/w 的浓度使用。

应该认识到使用可溶于水相的香味剂或成酸剂（如果汁浓缩物或柠檬酸）可能影响维生素在该相中的溶解性，在这些情况下，稀释水相以避免沉淀也许 20 是必需的。相应地，成酸剂如乳酸和水不溶性的香味剂如柑橘类油或水溶性的香味剂如草莓、木莓、西番莲果、外来水果、桃子和杏类香味剂以及其它非柑橘类香味剂如优选使用凤梨浓缩汁。

在使用香味油的情况下，它可以连同其它亲脂性维生素或非维生素亲脂性药物或其联合分散在油相中，或并作为替代或优选地方案，香味剂以及亲脂性 25 维生素和 / 或非维生素药物分别分散在整个乳剂中—在这种情况下，香味油对维生素稳定性的任何效应可最小化。在这些情况下，磷脂或其它乳化剂优选溶解在香味油和两油相中，含有香味油的油相与含有亲脂性维生素和 / 或非维生素亲脂性药物另一油相与水相充分混合。这可以分别完成（制备两种乳剂，然后混在一起）或按顺序完成（制备一种油相，通常是维生素相，与一些或所有 30 的水相充分混合，然后第二油相地与上述产生的乳剂（可选地在这种乳剂稀释

之后)充分混合。

总的来讲,在乳剂的分散相中,低密度性的油是造成产生的乳剂乳状液物理不稳定性的主要原因。橘子油 BP 的密度在 0.85-0.89 克/毫升,这样,其密度比大部分的水相的密度更小,在这种情况下,水相密度在 1.16 至 1.23 克/毫升,例如,1.16 至 1.19 克/毫升。为避免两相的分离,选择适当的凝胶和增稠系统就显得至关重要。本发明在制备过程中所用的凝胶和增稠系统在这方面是独特的。当暴露在剪切压力之下时,这一系统表现了凝胶-溶胶-凝胶的特性。水相具有静止不动的胶结构,这将乳剂小滴锁在了凝胶和增稠试剂所构成的三维网络中。然而,当暴露于轻微的压力,如颠倒瓶子或摇动它,乳剂就会容易流动。乳剂在嘴中就会逐渐地减少粘度,这样,消费者就不会感觉出粘稠了。

用在本发明组合物中的合适防腐剂包括食物级的防腐剂,例如,山梨酸钾和钠盐、苯甲酸和对羟基苯甲酸。特别优选山梨酸钾。防腐剂通常的使用浓度相对整个乳剂而言,占 0.05 至 1.5%w/w,优选 0.1 至 0.3%w/w。

作为一种着色剂,例如, β -胡萝卜素可以使用。 β -胡萝卜素给乳剂以橘子色,当使用橘子香味剂时,这与橘子香味剂相匹配。可以使用油悬浮液的 β -胡萝卜素(Roche β -胡萝卜素 30%FS)或冷水溶的 β -胡萝卜素(Roche β -胡萝卜素 7%CWS)。

成酸试剂,如乳酸或苹果酸可以包括在本发明的组合物中。乳酸优选购自 Purac biochem bv 的 Purac 80 的 80%溶液。优选地,乳剂的 pH 值应调节至 6 以下,更优选低于 5,如 3 到 5 之间。在本发明组合物中使用呋喃寡聚糖时,pH 值希望保持在 4 以上以避免水解。

在本发明的一个优选实施方案中,生理上容许的纳米大小(如 1 至 1000 纳米,优选 5 至 800 纳米,特别是 10 至 600 纳米)的无机化合物加入到乳剂的分散相中,以便进一步稳定水包油乳剂。所用的无机化合物,理想的是比油相的密度更高,并且优选地比水相的密度也高。合适的无机化合物包括钙盐,即碳酸钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙、苹果酸钙、氢氧化钙和磷酸钙,优选碳酸钙。其它合适的化合物包括钠盐、镁盐和锌盐。优选地,该无机化合物是碳酸钙,纳米级的碳酸钙可由商购途径得到。这样,无机化合物就能增加油相的密度,并且,如有需要,可大量使用足以形成等密度的水包油乳剂。

因此,从进一步的方面,本发明提供了一种液体乳剂组合物,该组合物具有连续的水相和不连续的油相,其中,水相包含有凝胶试剂和增稠剂以及可选的生理上可忍受数量的至少一种水溶性的维生素和/或非维生素药物,不连续的油相含有至少一种亲脂性维生素和/或非维生素的药物以及可选的可食用甘油三酸酯。所述的乳剂组合物进一步包含至少一种乳化剂,优选的是一种选自食用磷酸脂和脂肪酸酯。所述的油相包含选自 (i) 含有溶解在其中有益化合物的生理活性的不连续水相的小滴, (ii) 无机微粒, (iii) 非维生素的亲脂性药物化合物; 中至少一种。

本发明的组合物是水包油的乳剂, 优选范围在 1 至 5 微米, 更优选 1 至 4 微米, 甚至更优选 2 至 4 微米, 具有权重平均油滴大小 (即直径) (例如, 用光学显微镜观察以及在 1 至 10 微米水平上比较来测量) 的窄油 (甘油三酸酯) 滴大小分布。乳化的产生优选以这样的方式, 即仅有小部分过大的小滴存在, 即小滴直径在 5 微米以上。这可以通过使用高强度的混合器混合油相和水相来实现, 高强度的混合器如一种高速的胶体研磨器 (Koruma, Ytron, Siverson 或 Ystral) 或是一种高压匀质器 (micro fluidiser), 例如一种来自德国 Ystral GmbH, Dottingen 的高剪切力的转子定子混合器。一个合适的混合器的例子具有 20G 或 20F 轴的 Diap 600。优选使用一个成直线分散的腔室 (如 Diap 600, 22 / Z 型) 能确保很少或没有空气引入乳剂。

利用仅仅一部分水相, 然后将乳剂加到剩下的部分或水相部分, 这样来生成乳剂, 可能更有效率。

在小规模的情况下, 本发明的方法优选包括制备至少两种, 更优选地至少三种含水组合物以及至少一种, 优选两种非水组合物。第一个含水组合物包含增稠剂溶液 (如植物胶或植物胶的混合物, 如半乳甘露聚糖) 和防腐剂并且其中一部分可以用作制备前乳剂, 剩余的与第二含水组合物混合, 该含水组合物是凝胶试剂 (如琼脂) 的水溶液。维生素粉混合物和 / 或非维生素药物可以溶解或分散在第一或第二水溶液或联合的含水组合物中; 然而, 优选维生素粉末混合物和 / 或非维生素药物, 可选地连同进一步的组分如增甜剂分散在第三含水组合物中。在前乳剂与联合的含水组合物混合前, 优选混合后, 混合第三含水组合物与联合的含水组合物。脂溶性维生素的前乳剂或非维生素亲脂性药物或其联合同可选的香味油以及维生素的水相分散优选在 24 至 26 度之间温度下

加入主溶液。这样就确保维生素和 / 或非维生素药物的潜在加工损失最小化。当用有潜力减少脂溶性维生素（特别是维生素 A 和维生素 D）稳定性的油组分如香味油时，优选准备两种油组合物，一种含有维生素和乳化剂（如磷脂），第二种含有乳化剂（如相同的磷脂）以及进一步的油组分。

- 5 本发明的方法中，凝胶试剂，例如琼脂，在水介质被加热到其胶化点以上，如 95 至 100 摄氏度，对琼脂而言，以便于它能溶解。然而，维生素不应暴露在高于 40 摄氏度，更优选不高于 30 摄氏度。液态凝胶试剂（如琼脂）的冷却可以通过加入进一步的溶液如山梨糖醇和 / 或增稠剂（瓜尔豆胶和 / 或槐豆胶）溶液来实现。在凝胶试剂（如琼脂）、增稠试剂和大部分增甜剂溶液冷却过程中，
- 10 必须小心以防止胶的形成。借助温和的搅拌，凝胶试剂（如琼脂）溶液被冷却至大约 32 至 28 摄氏度。这样的搅拌使得在冷却至 25 摄氏度过程中粘度不超过 3000cps，优选 2500cps，特别是 1500cps。

- 所用水的总体积优选保持在最小需要以保持维生素（当存在时）在溶液中稳定。制备不同含水组合物所用水的比例通常选择至少是最低需要，以产生能
- 15 倾注和混合在一起的组合物，总的水需要量可通过加水或进一步组分的水溶液来补充。用这种方式，蒸发的损失可以得到弥补。

- 可选的生产和处理在惰性空气（如氮或惰性（如惰性气体）），部分真空或注入氮气的情况下进行，以便使维生素 D、维生素 A 和维生素 E 与氧气的接触最小化。作为替代方案，通过制备亲脂性维生素组合物，并且在惰性空气中用
- 20 增稠剂溶液乳化这种组合物，氧气的接触可以减少。为制备本发明的乳剂，优选使用高剪切力的转子定子混合器或成直线的高速分散转子定子混合器。

按照本发明，小规模制备乳剂的一个优选实施方案包括以下步骤：

1. 加热第一批水至 60°C。
2. 将琼脂连同山梨酸钾一起加入并且以高速混合器使之分散。
- 25 3. 加热至 95°C 以溶解琼脂产生液体（A）。
4. 保持液体（A）温度在胶化点（28—35°C）之上，如 50°C。
5. 加热第二批水至 70°C。
6. 加入 65：35 的槐豆胶：瓜尔豆胶混合物，并且以高速混合器使之分散以产生液体（B）。
- 30 7. 保持液体（B）温度在液体（A）胶化点之上，如 50°C。

8. 去掉一部分, 如 5—10% 的液体 (B), 冷却至大约 30℃ 并用水稀释以减少粘度, 使之处于适合乳化的水平, 减少亲脂性维生素暴露于逐步升高的温度。所得液体为液体 (C)。
9. 剩下的液体 (B) 和液体 (A) 合并, 保持所得的液体, 即液体 (D) 温度在胶化点之上, 如 50℃。
10. 加入山梨糖醇溶液, 温度逐渐降至 30—35℃。
11. 泛醇在水浴中温和加热以便使其能容易地转移, 然后加入到主液体 (D)。
12. 加卵磷脂到 DL- α -生育酚乙酸盐中, 加热至 50℃ 以溶解卵磷脂, 冷却至大约 30℃。
13. 加入亲脂性维生素 (如维生素 A、维生素 D、 β -胡萝卜素和维生素 K) 产生液体 (E)。
14. 将卵磷脂与柑橘类油 (如橘子油) 混合, 轻微加热, 如约 30℃ 以溶解卵磷脂。得到的液体为液体 (F)。
15. 高强度混合器将液体 (E) 缓慢加入到液体 (C) 以产生前乳剂。然后用高强度混合器 (即具有 20G 轴的 Diap 600 分散机器) 在液体 (F) 混合。得到的前乳剂为液体 (G)。
16. 具有分散轴的高强度混合器将维生素粉混合物 (如烟酰胺、硝酸硫胺素、核黄素、吡哆醇、盐酸盐, 叶酸、维生素 B12 和山梨糖醇) 连同抗坏血酸和一水合柠檬酸一起混合于一批水中, 并用以生产液体 (H)。
17. 冷却主液体 (D) 至约 25℃, 加入液体 (G) 和液体 (H)。用具有分散轴的高强度混合器搅匀质混合物约 2 分钟, 注意不要将空气引入混合物中。
18. 将得到的混合物装入瓶中, 可选地在氮气下封口。
- 所用容器可以是单一剂量容器, 如瓶、小袋、玻璃小瓶等; 然而优选的是多剂量容器, 如 50 到 1000 毫升的瓶子, 优选 500 毫升瓶子。如果容器是光传导的, 则优选棕色, 如棕色的 PET。在容器封口之前, 如有需要, 其乳剂上方的头部空间可用无氧的气体如氮气冲洗。

如上所述, 在制备乳剂产品的过程中, 为排除氧气可选使用脱气或注射氮气的方法。

这样的乳剂可直接使用。作为替代方案，这样的乳剂可方便地按一份体积乳剂五份体积稀释剂的比例进行稀释，稀释剂如自来水或矿泉水、奶、果汁或其它任何无酒精饮料。当用水稀释时，得到的稀释组合是清澈的液体或是带有可接受的气味的非清澈液体。

- 5 在本发明进一步的方面，可干燥乳剂，如常规的喷干或冻干技术以形成乳剂浓缩物。

从本发明进一步的方面来看，本发明提供了一种乳剂浓缩物，它含有分散在凝胶试剂、增稠剂和乳化剂中可食用油的小滴。所述乳剂浓缩物含有至少一种亲脂性维生素。

- 10 从本发明进一步的方面来看，本发明还提供了一种按照本发明制备乳剂浓缩物的方法。所述方法包括干燥，优选喷干或冻干，含凝胶试剂和增稠剂的连续水相和不连续可食用油相的液体乳剂，所述乳剂进一步含有至少一种乳化剂，优选一种来自可食用的磷脂和脂肪酸酯的乳化试剂。

- 15 在本发明的一个实施方案中，方法还包括干燥液体乳剂，其中，所述液体乳剂含有处于其不连续油相中的非维生素亲脂性药物化合物。

在本发明进一步的实施方案中，方法还包括干燥液体乳剂，其中，所述液体乳剂含有处于其连续水相中的非维生素药物化合物。

- 20 在本发明的一个实施方案中，方法还包括干燥液体乳剂，其中，所述液体乳剂含有处于其不连续油相中的非维生素亲脂性药物化合物以及进一步含有处于其连续水相中的非维生素药物化合物。

- 25 在本发明的一个实施方案中，方法包括干燥，优选喷干或冻干液体乳剂，其中亲脂性或亲水性维生素或其它试剂（如矿物质和 / 或非维生素药物）以颗粒或小滴（如去氧水溶液小滴）形式存在于乳剂油相小滴中。颗粒或小滴有一小的直径，如 1 至 1000 纳米，优选 5 至 800 纳米，特别是 10 至 600 纳米。颗粒或小滴因此得以不被暴露于氧气而得到保护。因此，按照本发明，干燥的水包油包水和乳剂包乳剂样的乳剂也是本发明的组合物。

- 30 在优选的实施方案中，本发明的方法包括干燥，优选喷干或冻干液体乳剂，该液体乳剂含有生理上容许的纳米大小（如 1 至 1000 纳米，优选 5 至 800 纳米，特别是 10 至 600 纳米）的无机化合物，如碳酸钙颗粒。这些颗粒充当稳定乳剂的作用。所用无机化合物，理想的是比油相的密度更高，并且优选地比水相的

密度也高。合适的无机化合物包括钙盐，即碳酸钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙、苹果酸钙、氢氧化钙和磷酸钙，优选碳酸钙。其它合适的化合物包括钠盐、镁盐和锌盐。优选地，该无机化合物是碳酸钙，纳米级的碳酸钙可由商购途径得到。这样化合物的一个例子是 Calofort® U，它可从专业的矿物公司商购得到。Calofort® U 是一种沉淀的碳酸钙，它由具有平均主要颗粒大小为 70 5 纳米的超精细的钙晶体构成。碳酸钙的密度为 2.7g/cm^3 ，因此很适合用来增加油相的密度，形成一种等密度的水包油乳剂。这样，无机化合物就能增加油相的密度，并且，如有需要，可大量使用足以形成等密度的水包油乳剂。因此，按照本发明，含有纳米大小无机化合物的乳剂浓缩物也是本发明的组合物。

10 在所用可食用油这方面，例如，其可以是或含有可食用甘油三酸酯和 / 或维生素 E。

干燥的乳剂，优选含有凝胶试剂（如琼脂）、增稠剂（瓜尔豆胶和 / 或槐豆胶）以及乳化剂（优选来自可食用的磷脂类和脂肪酸酯，例如磷脂如卵磷脂）。

15 在使用冻干干燥的情况下，乳剂水相优选含有至少一种水溶性维生素，乳剂油相优选含有至少一种亲脂性维生素。

在使用冻干干燥的情况下，乳剂水相可以含有浓缩的冻干辅助物，如蔗糖、山梨糖醇、乳糖、麦芽糊精、麦芽糖或甘露醇。

在使用喷干干燥的情况下，乳剂可以是无维生素的（或是除了维生素 E，不含其它维生素），维生素被注入喷干器的自动区域。

20 作为替代方案，在使用喷干干燥的情况下，乳剂可以是无维生素的（或是不含水溶性维生素），维生素被注入喷干器的自动区域。乳剂的水相可以含有固体载体，如蔗糖、山梨糖醇、乳糖或麦芽糊精以提供体积和质量给乳剂浓缩物。

25 乳剂浓缩物可以在水中重建以形成水包油乳剂用于消费或用于消费之前进一步稀释。乳剂浓缩物可以包装成小袋或胶囊，压缩成片剂或制成任何合适的固体试剂形式。

冻干干燥可以借助常规的冻干设备如德国的 Steris 或法国的 Usi-Froid 来完成。在小规模的制备中，维生素、矿物质和 / 或非维生素药物乳剂的冻干典型方法包括用含量占到 60%wt，优选大约 20%wt 的干燥物质（即没有水）冻干乳剂。乳剂冻至 -80°C ，保持这一温度 1 至 12 小时。通过在 0.01 至 0.04 hPa 30 的压力，贮藏温度 -45 至 -65°C ，浓缩器温度 -80 至 -90°C 的条件下保持乳剂 12 至

144 小时进行初步干燥。第二步干燥是通过增加压力至 0.1 hPa, 增加贮藏温度至周围的温度来进行的。第二步干燥时间是 6 至 24 小时。冻干的终止是通过用干燥氮气通入干燥腔室中实现的。

然而, 喷干干燥是优选的技术, 因为该技术花费少且更适合大体积产品使用。5 喷干设备可由 APV Anhydro 或 GEA Niro A/S 提供, 两者都在丹麦。维生素和 / 或矿物质乳剂的喷干干燥典型方法包括用含量占到 60%wt, 优选大约 50 %wt, 的干燥物质 (即没有水), 并保持液体温度在 30-50°C, 优选 40-50°C, 更优选 30-40°C 喷干乳剂。在小规模制备中, 引入温度 100-180°C (如 160-180 °C) 的空气, 在大规模制备中, 引入温度 180-250°C 的空气, 在两种情况下, 10 都要抽干或排出 60-100°C (如 60-80°C) 的空气, 或使液体乳剂雾化, 例如使用旋转的喷雾器, 旋转速度达 20000 至 35000 rpm 或在 160-180 bar 的压力下使用喷嘴喷雾器, 并在喷雾区注入产品细粉、维生素预混合物以及固体载体的精细晶体。可选地, 蔗糖、山梨糖醇、乳糖或麦芽糊精的颗粒物, 优选晶体, 更优选精细晶体也可加入喷雾区。正常情况下, 在高压均质器或高强度混合器协助下产生乳剂, 这样产生的小油滴具有亚微米范围到 1 至 2 微米的直径。水溶性维生素和 / 或矿物质可以以预混合的形式作为干燥成分加入喷干器顶部或底部的喷雾区, 一起加入的还有产品细粉或固体载体如蔗糖、山梨糖醇、乳糖或麦芽糊精的结晶。可以应用平行、反向或是混合流动干燥器。对于喷干系统, 15 在干燥腔室的基部, 可加入流体床, 其中水溶性维生素和 / 或矿物质可以以预混合的形式作为干燥成分加入干燥腔室, 一起加入的还有产品细粉或固体载体如蔗糖、山梨糖醇、乳糖或麦芽糊精的结晶。在两种方法中, 松散的团块得以产生, 该团块表现良好的速溶和流动特性, 即当与水稀释剂混合时, 团块会立即分散。

25 本发明组合物的服用可在就餐之间或同就餐一起进行并且适合有减少胃酸分泌的老人。

本发明组合物可以用于治疗性的或预防性的治疗, 这形成了本发明的进一步的方面。从本发明的这一方面来看, 本发明提供了一种治疗与患维生素缺乏 (如脚气病、夜盲症、巨成红血细胞造血病、恶性贫血、亚促凝血酶原贫血 (hypoprothrombis)、pellegra、口炎性腹泻、坏血病、佝偻病) 相关疾病的人或 30 哺乳动物的方法。所述方法包括给患者口服施用本发明的组合物或照添加物,

可选地将其稀释在生理上可容许的含水液体之后服用。

本领域的技术人员很清楚，本发明的组合物、制备及方法可以扩展到其它食物添加剂的制备。举例来说，本发明的组合物可用来制备多矿物组合物，复合维生素和矿物组合物。因此，在一个优选的实施方案中，本发明的组合物
5 包括多种矿物质，如锌、铁、钙、铁、碘、镁和磷。优选地，矿物质以无机和 / 或有机盐存在于组合物水相中，例如乳酸钙、硫酸锌、碘化钾、硫酸亚铁和 / 或碳酸镁。合适的化合物是本领域技术人员熟知的。

优选地，矿质与合适的螯合剂如氨基多羧基酸（如 EDTA 或 DTPA）络合的以防止维生素在水相中氧化。可溶的矿物质盐可以以等摩尔浓度和焦磷酸
10 盐一起使用以形成焦磷酸盐络合物。

可选地，矿物质以 15 至 500%RDA 存在，优选 80 至 120%RDA，这是由 Council Directive（见上文）规定的。

钙： 800 毫克
磷： 800 毫克
15 铁： 14 毫克
镁： 300 毫克
锌： 15 毫克
碘： 150 微克
铜： 2 毫克
20 锰： 1 毫克
铬： 50 微克
硒： 40 微克
钼： 150 微克

25 本发明的进一方面提供用于重建本发明乳剂组合物的试剂盒。从这一方面来看，本发明提供一种试剂盒，该试剂盒包含两个容器，第一个容器含有生理上容许的含水液体，如水或水溶液，第二个容器含有按照本发明的浓缩物，如乳剂浓缩物。

本发明的试剂盒也包括测量和 / 或混合容器。

30 第一个容器可以基本上是没有维生素和 / 或矿物质和 / 或非维生素药物

的。作为替代方案，它可以含有溶解的或分散的维生素和 / 或矿物质。优选第一个容器含有无菌水，和可选地溶解在其中的维生素、矿物质、香味剂、增甜剂等。

5 本发明进一步的优选实施方案中，非维生素亲脂性药物可以包含在乳剂的油相中和 / 或亲水性的非维生素包括在乳剂的水相中，同时包括有或没有亲脂性和 / 或亲水性维生素。

从这一方面来看，本发明提供一种乳剂形式的药物组合物，该组合物含有不连续的油相和连续的水相，其中，不连续的油相含有可食用的油及可选地溶解或分散其中的非维生素药物化合物，优选亲脂性非维生素药物化合物或化合物混合物，连续的水相含有凝胶试剂、增稠剂（如瓜尔豆和 / 或槐豆胶）和乳化剂（优选来自可食用磷脂和脂肪酸酯），和可选的亲脂性非维生素药物化合物或化合物混合物。

本乳剂技术中，由于以一种易吸收的形式如溶解和 / 或可溶的形式存在，亲脂性非维生素药物化合物的存在或形成具有增加非维生素药物特别是水溶性不好的药物的生物可利用性，特别是口服生物可利用性的优点。从胃肠道，亲脂性非维生素药物可以从普通的途径吸收进入血液门，或通过淋巴管吸收。因为消化过程中脂肪酸和胆汁盐的存在，淋巴吸收是可能的。亲脂性非维生素药物可以与脂肪酸 / 胆汁酸胶束阶段相关联在一起吸收，因此，与乳糜微滴的形成相关联，乳糜微滴被转运进入淋巴循环。以脂肪小球形式吸收进入淋巴系统，亲脂性非维生素药物并不经过任何中间分解阶段，这一阶段经常是可溶性不好的以及亲脂性非维生素药物吸收的限速步骤。进入在胃肠道或肝脏中进行第一次流通代谢的药物，其生物可利用性由于经过淋巴系统的吸收而增加。由于便利的吸收而产生的进一步的优点是吸收率会增加，因此，临床效果会快速开始。

25 而且，非维生素药物物质掺入到乳剂的脂质相中可以保护药物分子免暴露于胃部的酸性环境，因而保护药物在胃液中不被降解，导致生物可利用性的增加。

本文使用的术语药物化合物不包括必需的营养成分或它们的生物前体，即维生素、甘油三酸酯等。

30 适用于分散相的亲脂性非维生素药物的候补物和适用于水相特别是与口服用药相关的亲水性非维生素药物的例子是镇痛药，例如合成的鸦片（如芬太尼、

alentanil、舒芬太尼)和非甾类的抗炎症药物(如萘普生、保泰松、阿司匹林)。抗惊厥药液体制剂如卡马西平、苯妥英、苯并二氮(如地西洋、氯硝西洋、咪达唑仑和硝基安定)、adrenergica(如氯雷他啶和伪麻黄素,阿伐司汀和伪黄麻碱)、祛痰药类 / mucolytica(如溴己新、氯化铵、乙酰半胱氨酸、羧甲司坦、

5 柯西拉栋皮、杂酚油、domidol、guiaphenesin、远志根、萜品醇)、镇咳药(如可待因、右美沙芬、那可丁、乙基吗啡、醋氢可待因、苯佐那酯、氯苯达诺、氯丁替诺、二甲啡烷、羟蒂巴酚、左丙氧吩、吗氯酮、醋氢可酮、ziperprol)、抗组织胺药(如阿伐斯汀,西替利嗪,依巴斯汀,右氯苯那敏,右氯溴那敏,氟桂利嗪、苯噻啶、曲美苄胺)、抗传染药包括抗生素,如青霉素、头孢霉素、 β

10 一内酰胺抗生素、氨基糖苷、四环素、氯霉素、大环内酯物、氯林可霉素、壮观霉素、多粘菌素 B、肠杆菌素、万古霉素、杆菌肽、isoniacid、利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺、乙硫异烟胺、环丝氨酸和对氨基水杨酸、非鸦片类镇痛药(如扑热息痛、阿司匹林、布洛芬),这些物质也是有价值的,特别是在治疗儿童和老人的时候。通过应用乳剂技术可以改进许多其它生物活性的亲脂性

15 和 / 或可溶性不好的物质的吸收。这些物质的例子有:皮质类固醇(如氢化可的松、强的松、强的松龙)、雄激素类(如睾酮、南诺龙)、孕激素类(如孕酮、炔诺酮、炔羟雄烯异唑)、雌激素(如 megastol、炔雌醇、美雌醇)、治疗帕金森氏症的药物(如左旋多巴、卡比多巴)、抗惊厥药(如卡马西平、苯妥英)、抗真菌剂(如灰黄霉素、克霉唑)、抗菌药(如呋喃妥因、磺胺吡啶、四环素、

20 ceftriaxone)、抗病毒药(如齐多夫定)、三环抗抑郁药(如丙咪嗪、阿密曲替林)、免疫抑制剂(如环孢霉素 A、二氢环孢霉素 D)、抗肿瘤药(如 5-氟脲嘧啶、瘤可宁、巯基嘌呤、芬维 A 胺)、抗疟药(如卤泛群)、血管扩张药(如环扁桃酯)、anxiolytica(如 gepirone)、抗组织胺药(如 repirinast、桂利嗪、fexofenadine)、脂质调节剂(如普罗布考)、抗凝血药(如双香豆素)、 β -阻

25 滞药(普萘洛尔)、治疗性维生素(如维生素 K2)、抗高血压药(非洛地平、硝苯吡啶、penclomedine)、抗原虫药(如 atovaquone)、利尿药(如螺内酯)、鸦片拮抗剂(如羟考酮)、抗抑郁药(如 vanoxerine)、抗糖尿病药剂(如格列苯脲)。

优选的亲脂性药物候补物是普罗布考、地西洋、达那唑、卤泛群和环孢菌

30 素 A。

胃酸控制剂和治疗胃溃疡的药剂如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、奥美拉唑以及兰索拉唑适合用于本发明的组合物。

联合产品很容易制成，其中亲脂性非维生素药物包含在分散相中而亲水性非维生素药物溶解在连续的水相中。咳嗽和感冒制剂是典型的普通联合产品，其中咳嗽抑制剂与一或两种镇痛药联合在一起。优选的咳嗽和感冒药候补物是左美沙芬（dextomethorphan）、溴己新（bromhexin）和 acetylcystein。

由于剂量体积的弹性，可以提供高剂量的药物，高达 10 毫升的剂量可用作单一剂量。亲脂性非维生素药物的可能剂量依赖于在分散相中的溶解性，但当药物自身是一种液体脂质时，这种情况下，剂量可高达 500 毫克。更典型地，亲脂性药物可以在亚微克数量至 100 毫克范围内。包含在连续相中的亲水性非维生素药物的含量同样依赖于水溶性，但溶解时所用体积较大，这样，就有可能产生每个剂量含有高数量活性的包含物。

特别的乳剂系统象多乳剂也能够制成。在找到了一种能有效保护活性成分的情况下，前面所讨论的水包油包水的乳剂（w/o/w）可以是适合的。肽激素象胰岛素就是这种情况下的一个例子，即在吸收过程中，激素需要保护以免于胃肠道中蛋白水解酶的破坏。

从进一步的方面来看，本发明提供了一种按照本发明的药用乳剂，所述的乳剂含有至少一种亲脂性的和 / 或亲水性的非维生素药物，其中乳剂的分散相包含生理上容许的纳米大小（如 1 至 1000 纳米，优选 5 至 800 纳米，特别是 10 至 600 纳米）的无机化合物，以便进一步稳定水包油或水包油包水乳剂。所用的无机化合物，理想的是比油相的密度更高，并且优选地比水相的密度也高。合适的无机化合物包括钙盐，即碳酸钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、柠檬酸钙、苹果酸钙、氢氧化钙和磷酸钙，优选碳酸钙。其它合适的化合物包括钠盐、镁盐和锌盐。优选地，该无机化合物是碳酸钙，纳米级的碳酸钙可由商购途径得到。这样，无机化合物就能增加油相的密度，并且，如有需要，可大量使用足以形成等密度的水包油乳剂。

参照下面非限定性的实施例，现在进一步描述本发明：

实施例 1

液体糖浆的制备

成分：

维生素油混合物 (总计 6.5 克)	DL- α -生育酚乙酸盐	4700 mg
	维生素 A 棕榈酸盐	539 mg
	维生素 D3 浓缩物	165 mg
	卵磷脂	500 mg
	中等链长 (C1—C12) 的 tryglycerides	596 mg
维生素粉剂混合物 (总计 10 克)	烟酰胺	6.3 mg
	硝酸硫胺素	612 mg
	核黄素	550 mg
	盐酸吡哆醇	765 mg
	叶酸	45 mg
	山梨糖醇粉	1728 mg
泛醇		2 g
抗坏血酸		28 g
山梨酸钾		3.5 g
山梨糖醇 70% (非结 晶)		3.55 kg
琼脂		4 g
山梨糖醇粉末		54 g
半乳甘露聚糖合剂		17 g
一水合柠檬酸		20 g
橘子油		3.4 g
卵磷脂		0.3 g
纯净水		2190 g

加热第一批水至 60℃，加入琼脂并且以高速混合器使之分散。混合液加热至 95℃以溶解琼脂产生液体 (A)。保持液体 (A) 温度在胶化点 (28—35℃) 之上，如 50℃。

- 5 加热第二批水至 70℃。加入 65: 35 的槐豆胶: 瓜尔豆胶混合物，并且以高速混合器使之分散以产生液体 (B)。保持液体 (B) 温度在液体 (A) 的胶化点之上，如 50℃。去掉一部分，如 5—10% 的液体 (B)，冷却至大约 30℃并用水稀释以减少粘度，使之处于适合乳化的水平，所得液体为液体 (C)。剩下的液体 (B) 和液体 (A) 合并，保持所得的液体，即液体 (D) 温度在胶化点

- 之上,如 50°C。加入液体山梨糖醇,温度逐渐降至 30—35°C。泛醇在水浴中温和和加热以便使其能容易地转移,然后加入到主液体(D)。加入卵磷脂到 DL- α -生育酚乙酸盐中,加热至 50°C 以溶解卵磷脂,冷却至大约 30°C。加入亲脂性维生素(如维生素 A、维生素 D、 β -胡萝卜素和维生素 K)产生液体(E)。
- 5 将卵磷脂与柑橘类油(如橘子油)混合,轻微加热,如 30°C 以溶解卵磷脂。得到的液体为液体(F)。用高强度混合器将液体(E)缓慢加入到液体(C)以产生前乳剂。然后用高强度混合器(即具有 20G 轴的 Diax 600 分散机器)混入液体(F)。得到的前乳剂为液体(G)。将维生素粉状混合物(如烟酰胺、硝酸硫胺素、核黄素、盐酸吡哆醇、叶酸、和山梨糖醇)连同抗坏血酸和一水合柠檬酸一起混合于一批水中,并用具有分散轴的高强度混合器混合以生产液体
- 10 (H)。冷却主液体(D)至约 25°C,加入液体(G)和液体(H)。用具有分散轴的高强度混合器均质约 2 分钟,注意不要将空气引入混合物中。将得到的混合物装入瓶中,可选地在氮气下封口。

维生素乳剂是一种均质的、平滑流动的黄色或橘子色的糖浆剂,具有清新的柑桔味。糖浆的 pH 值为 3.0 至 3.6, 20°C 时的粘度为 300 至 1000cps, 20°C 时的密度为 1.16 至 1.23g/ml。乳剂中大部分油滴的直径在 2 至 5 微米之间。

维生素乳剂粘度行为的研究是用 Rheometric Scientific 的称为 DSR200 的压力控制仪器进行的。所用的第一个测试是触变环测试,安置好以后,样品保持 10 分钟。然后,通过在 10 分钟内将压力从 0 变到 40Pa 来达到顺时针旋转上部

20 装置的目的,随后,又在 10 分钟之内将压力降至 0Pa。在 40 分钟的静止之后,进行相同顺序的反时针旋转。

所用的第二个测试是步进的压力测试,测试中,连续的压力程序化进行,首先按增加的顺序,然后按减少的顺序。每一级压力在给定的时间内保持恒定。在增加和减少的步进方式中,压力的应用范围是 0.06 至 40Pa。测试一的结果表明顺时针和反时针的再现性都好。除了最小的压力值之外,在升高和降低压力的过程中仅有非常小滞后现象可以观察到。因此,样品仅在低压力的水平表现了触变。在高压水平(大于 30Pa)流体内的结构被破坏了。样品有一个明显的特征性剪切稀释行为。

测试二的结果表明对应用的低于 0.8Pa(或速率小于 1 s^{-1})的压力,旋转速度不规律地浮动,因而显示当样品被剪切时,样品内结构的变化。流变学的特

30

性表明在可逆的低剪切压力下，样品存在着触变性和时间依赖的粘度降低。换句话说，乳剂显示了凝胶-溶-凝胶的特性。测试二表明了在小压力水平存在结构重排和收率行为（yield behaviour）的可能性。

这些发现对乳剂极好的物理稳定性和在很低剪切压力下（轻微摇动瓶子之后乳剂能流出）存在的触变性提供了解释。

5 实施例 2

化学稳定性

为研究液体多维生素产品的化学稳定性，进行了稳定性的研究工作。按照实施例 1 中设定的程序生产产品。制备了两个生产批次的产品并进行了稳定性研究。使用的取样时间如下：

20℃ / 外界环境 0、3、6、12 和 18 个月

相对湿度（RH）：

18 个月之后，分别得到了 20℃ / 外界环境 RH 下两个生产批次的维生素含量，结果如下：

维生素	申报的	过量	标 称 的 (Nominal)	初始	回收	18 个月	降解
视 黄 醇 (µg/10 ml)	500	10%	550	623, 628	113%	518, 525	16%
维 生 素 D (µg/10 ml)	7.5	10%	8.25	8.0, 8.1	97.6%	7.3, 7.3	10%
D-α-生育酚 (mg/10 ml)	6.0	5%	6.30	6.2, 6.3	99.2%	6.1, 6.2	2%
烟 酰 胺 (mg/10 ml)	12	5%	12.6	12.2, 12.3	97.2%	11.6, 11. 9	4%
硫 胺 素 (µg/10 ml)	0.9	10%	0.99	0.96, 0.97	97.5%	0.88, 0.8 9	8%
核黄素 (mg/10 ml)	1.0	10%	1.10	1.05, 1.06	95.9%	1.08, 1.0 9	+2%
泛 酸 (mg/10 ml)	4.0	10%	4.40	4.3, 4.4	98.9%	3.6, 3.6	16%
抗 坏 血 酸 (mg/10 ml)	45	25%	56.3	54.4, 55.3	97.4%	42.8, 43.6	20%
吡 哆 醇 (mg/10 ml)	1.2	5%	1.26	1.21, 1.22	96.4%	1.25, 1.24	+2%

叶酸 (µg/10 ml)	75	20%	90.0	92.1, 92.2	102.4%	71.4, 72.5	21%
------------------	----	-----	------	---------------	--------	---------------	-----

由于在粗制材料中，有 106%标称值的高初始值，视黄醇分析的初始值稍微有些高。

分析了产品中有关所有维生素、气味、外观、pH 值、总的活力计数(total viable count)、大肠杆菌测试、抗微生物保存效率测试、山梨酸钾、粘度、密度和显微照片(分散相油滴大小)。

两批次产品的初始分析得出维生素的含量非常接近于标称值，这表明生产过程中，维生素活性没有可检测到的损失。

本产品维生素含量的低限设定在申报量的 90%。可以发现所有维生素都在这一限定内，这表明所选择的维生素的过量值足以满足在 20℃，环境相对湿度下的 18 个月的贮藏时间。

所有其它的物理、微生物学和感觉 (sensoric) 要求在 18 个月后依照要求的规格进行了分析。

实施例 3

15 物理稳定性

为研究液体多维生素组合物的物理稳定性，进行了稳定性的研究工作。实施例 2 中提到的两个生产批次的产品与两个新生产批次产品进行了比较。对包装在 500 毫升聚酯合成纤维和黑色瓶子的四个批次的原始产品都进行了评价。

早期生产的批次存放在 25℃和 60%的相对湿度下。

20 乳剂的平均油滴大小和均质性借助具有 40 倍放大倍数的 Zeiss 显微镜 (Axioskop)来研究。

用 Olympus DP 10 数码相机对乳剂进行拍照，并用 Olympus 的 DP 软件对油滴大小进行定量。

为研究乳剂的均质性，进行了下面的程序。

25 倾出每一瓶的液体内容物，分成 50 份分开的剂量，每剂量 10 毫升。在配制单独的 10 毫升剂量之前，不摇动瓶子，对检测任何乳剂的不均一性，这代表了最复杂的状态。结果如下所示。

结果:

为评价每一瓶内容物顶部、中间和底部的均一性，在显微镜下对样品进行了研究。对每一显微镜玻片制备物都进行了两个分开的测量，并记下了油滴的数目以及从 0.5 微米开始并且向上的油滴直径。

5 每一瓶取 10 毫升样品进行视觉观察，以研究烧杯中的乳剂表面存在的任何油膜。在检查的任何烧杯中都没有油膜存在的证据。

所有的样品有一个均一的外观。

四批次的液体乳剂都能以一种平滑的方式很容易地倾倒而不存在任何团块。

10 从任何被检查批次产品的顶部、中部和底部取样，都没有证据表明样品在平均油滴大小或油滴计数方面有分离（segregation）现象。

四批次样品的平均油滴大小在 3.1 至 6.2 微米之间。关于平均油滴大小，新生产的批次和稳定批次之间没有差别。

在测试的任何样品中没有乳剂膏状化或相分离的证据，并且在这方面新生产的批次和存放在 25℃和 60%相对湿度下进行稳定性研究的批次间没有区别。

15 这确保了产品在包含于该产品不连续相中亲脂性维生素的剂量方面是均质的。

实施例 4

5000 毫升液体多维生素和矿物质糖浆剂的制备

20 组合物：

维生素油混合物	17.5 g
DL-α-生育酚乙酸盐	9600 mg
维生素 A 棕榈酸盐	950 mg
维生素 D3 浓缩物	540 mg
β 胡萝卜素 20%	1500 mg
β 胡萝卜素 30%	3125 mg
卵磷脂	752 mg
维生素粉剂混合物	34.84 g
烟酰胺	19.2 g
硝酸硫胺素	1.60 g
核黄素	1.32 g

盐酸吡哆醇	1.06 g
叶酸	303 mg
维生素 B12 0.1%	11.20 g
生物素	109 mg
泛醇	9.54 mg
抗坏血酸	14 g
抗坏血酸钠	47.03 g
硫酸亚铁	52.34 g
硫酸锌	36.88 g
碘化钾	123 mg
焦磷酸二钠	74.06 g
琼脂	4.13 g
半乳甘露聚糖混合物	17.34 g
山梨酸钾	7.50 g
杏黄色香味剂	5.70 g
果糖	55 g
转化糖	3350 g
纯净水	2274 g

除了含有矿物质之外，生产方法类似于实施例 1 中的方法。溶解焦磷酸二钠于一批水，并在 40℃至 45℃温度，加入到的主溶液中。当温度降至 40℃之下时，将硫酸亚铁、硫酸锌、碘化钾加入至相同的主溶液中。

5 焦磷酸二钠的功能是充当有关矿物质的复合剂。这使来自矿物质的金属 aftertase 最小化并且防止对于溶液中不稳定维生素降解的任何可能的催化效应。

维生素和矿物质糖浆具有清新的杏味，20℃时粘度为 400 至 1200 cps，密度为 1.19-1.23g/cm³，pH 值为 3.0-3.5。

10 两批次的乳剂进行了如实施例 2 所陈述的稳定性试验，结果如下表所示。

下面的结果分别是两个生产批次的产品 18 个月之后在 20℃ / 外界环境 RH 下所得的结果：

维生素	申报的	过量	标称的 (NOMINAL)	起始	回收	18 个月	降解
视黄醇 (IU/5ml)	1500	30%	1950	2145, 2145	110.0%	1869, 1862	13%
β 胡萝卜素	1500	30%	1950	2172,	110.8%	2315, 2279	+6.3%

(IU/5ml)				2148			
维生素 D3 (IU/5ml)	400	35%	540	502, 494	92.2%	519, 502	+2.5%
D- α -生育酚 (IU/5ml)	10	20%	12	12.5, 12.4	103.8%	12.0, 11.9	4.0%
烟酰胺 (mg/5ml)	16	20%	19.2	19.5, 19.2	100.8%	18.5, 18.4	4.7%
硫胺素 (mg/5ml)	1.0	30%	1.3	1.27, 1.25	96.9%	1.16, 1.16	7.9%
核黄素 (mg/5ml)	1.2	10%	1.32	1.25, 1.23	93.9%	1.19, 1.19	4.0%
泛酸 (mg/5ml)	6.0	70%	10.2	10.4, 10.3	101.5%	9.2, 9.2	11.1%
抗坏血酸 (mg/5ml)	35	60%	56	53.0, 52.0	93.8%	35.7, 34.9	32.8%
吡哆醇 (mg/5ml)	0.8	10%	0.88	0.88, 0.87	99.4%	0.89, 0.88	+1.1%
叶酸 (μ g/5ml)	200	40%	280	276, 266	96.8%	255, 244	7.9%
生物素 (μ g/5ml)	100	10%	110	109, 116	102.3%	103, 100	9.8%
维生素 B12(μ g/5ml)	4	180%	11.2	11.6, 11.8	104.5%	9.7, 9.8	16.7%
碘(μ g/5ml)	90	5%	94.5				
铁(mg/5ml)	10	5%	10.5	10.9, 10.4	106.5%	10.6, 10.6	0.5%
锌(mg/5ml)	8	5%	8.4	8.2, 8.2	102.5%	8.4, 8.2	1.2%

同实施例 1 的制剂比较, 本实施例的平均数设得稍微偏高。这是由于这样的
一个事实, 即本产品维生素含量的低限设定为申报数量的 100%。可以发现
所有维生素都在这一限定内, 这表明所选择的维生素的过量值足以满足在 20
℃, 外界环境相对湿度下的 18 个月的贮藏时间。

- 5 实际上, 所有维生素的过量值都可以减少到与实施例 1 所选值的相同水平。
维生素 C 是一个例外, 它的过量值必须是 60%, 这是为了在 20℃, 外界环境相
对湿度下的贮藏寿命期末期时, 其含量为申报量的 100%。对维生素 B12 而言,
为确保在贮藏寿命期(18 个月)末期时含有所申报的数量, 20%的过量就足够

了。

所有其它的物理、微生物学和感觉的 (sensoric) 要求在 18 个月后依照要求的规格进行了分析。

5 实施例 5、6、7、8 和 9：乳化试剂的变化

 遵循实施例 1 所概括的制备方法进行。记录初始的粘度、平均油滴大小和外观。将制剂分配至 200 毫升琥珀黄玻璃瓶和透明的带帽子的玻璃试管中。将瓶子和试管置于如下条件：1) 冰箱中，7℃和外界环境相对湿度；2) 25℃和 60%RH；和 3) 30℃和 60%RH。

10 30 天后观察试管分散相膏化和聚结的任何迹象。也观察样品看是否有任何脱水收缩现象发生。脱水收缩是一种含有凝胶试剂的液体制剂发生的现象。据认为，这是由于在多聚物网状结构中某些变化的发生造成胶收缩，导致缺少稳定凝胶和增稠试剂的清晰水相的发展。当样品轻微摇动或瓶子颠倒翻转时，显示脱水收缩的样品变为正常均质外观。

15 观察结果由放置在光控条件下的小橱中的试管的数字照片记录在案。

 用不同类型的乳化试剂进行了 5 个试验。这些乳化试剂是 BASF 的 Lutrol® F 68 或泊洛沙姆 188, Dr. W. Kolb AG 的吐温 80, Pemulen, 这是一种来自 BFGoodrich Speciality Chemicals 的聚丙烯酸多聚物, Tefose 1500, 这是一种来自 Gattefosse 的 PEG—6 硬脂酸盐, 还有 Gattefosse 的 Plurol stearique

20 WL 1009, 这是一种聚甘油基—6 二硬脂酸盐。

 为减缓分散和乳化过程, 乳化试剂分开在油相和水相之间。在实施例 5、6、8 和 9 的情况下, 100 毫克乳化试剂分散在水相中, 而在实施例 7 的情况下, 50 毫克加入水相中。

 下面给出了组分和分析结果。

组分	5	6	7	8	9
维生素油混合物:					
DL-a-生育酚乙酸盐	2.82g	2.82 g	2.82 g	2.82 g	2.82g
维生素 A 棕榈酸盐	324mg	324 mg	324 mg	324 mg	324mg
维生素 D3 浓缩物	99mg	99 mg	99 mg	99mg	99mg
中链甘油三酸酯	360 mg	360 mg	360 mg	360mg	360mg
橙油	2.07g	2.07g	2.07g	2.07g	2.07g

β 胡萝卜素悬浮液 30%	140mg	140mg	140mg	140mg	140mg
吐温 80	340mg				
泊洛沙姆 188		340mg			
PemulenTR-2			98mg		
Plurol stearique				340mg	
Tefose 1500					340mg
维生素粉剂混合物：6.0g					
烟酰胺	3.78g	3.78g	3.78g	3.78g	3.78g
盐酸吡哆醇	459mg	459mg	459mg	459mg	459mg
硝酸硫胺素	367mg	367mg	367mg	367mg	367mg
核黄素	330mg	330mg	330mg	330mg	330mg
叶酸	29mg	29mg	29mg	29mg	29mg
山梨糖醇粉剂	1.04g	1.04g	1.04g	1.04g	1.04g
泛醇	1.236g	1.236g	1.236g	1.236g	1.236g
抗坏血酸	16.89g	16.89g	16.89g	16.89g	16.89g
山梨酸钾	2.1g	2.1g	2.1g	2.1g	2.1g
山梨糖醇 70% 非晶体	2.13kg	2.13kg	2.13kg	2.13kg	2.13kg
琼脂	2.44g	2.44g	2.44g	2.44g	2.44g
半乳甘露聚糖混合物	10.44g	10.44g	10.44g	10.44g	10.44g
山梨糖醇粉剂	33.6g	33.6g	33.6g	33.6g	33.6g
一水合物柠檬酸	12.18g	12.18g	12.18g	12.18g	12.18g
纯净水至：	3000ml	3000ml	3000ml	3000ml	3000ml
粘性(mPa)	892	1050	1050	964	968
平均油滴尺寸 (μm)	2.7	3.2	4.7	3.7	1.9
平均油滴尺寸 (μm)	3.8	3.2	4.1	3.0	3.7
30 天					

从结果可以看出，包含在分散相中的所有批次都有一个令人满意的低的平均油滴大小值（在 1 至 5 微米范围内）。

实施例 5 至 9 都表明 30 天后在所有温度下都有满意的稳定性。它们的平均油滴直径没有变化，并且试管中的任何样品都没有任何膏化或脱水收缩的迹象。

5

实施例 10、11、12 和 13：凝胶试剂的变化

遵循实施例 1 所概括的制备方法进行。记录初始的粘度、平均油滴大小和外观。将制剂分配至 200 毫升琥珀色玻璃瓶和透明的带帽子的玻璃试管中。将瓶子和试管置于如下条件：1) 冰箱中，7℃和外环境相对湿度；2) 25℃和 60 %RH；3) 30℃和 60 %RH。

5

30 天后观察试管分散相膏化和聚结的任何迹象。也观察样品看是否有任何脱水收缩现象发生。脱水收缩是一种含有凝胶试剂的液体制剂发生的现象。据认为，这是由于在多聚物网状结构中某些变化的发生造成胶收缩，导致缺少稳定凝胶和增稠试剂的清晰水相的发展。当样品轻微摇动或瓶子颠倒翻转时，表现脱水收缩样品变为正常均质外观。

10

观察结果由放置在光控条件下的小橱中的试管的数字照片记录在案。

用不同类型的凝胶试剂联合半乳甘露聚糖树胶做为增稠剂进行了 4 个试验。

所用的凝胶试剂是 Gelcarin DG 3252，它是来自 FMC Biopolymer 的 ι - 角藻胶，Protanal LF 120M，这也是来自 FMC Biopolymer 的藻酸钠类物质，Genu 果胶 LM-5 CS，这是来自 CP Kelco 的低酯果胶，还有 Kelcogel LT 100，这是来自 NutraSweet Kelco 公司的高酰基结冷胶类物质。在所有实施例中都将 100 毫克乳化试剂分散在水相中。

15

为溶解凝胶试剂并促进一个受控的成胶过程，对生产工序进行了下面的修改。为促进一个受控的成胶过程，小数量的钙离子（0.5—1.2 mM Ca^{2+} ）加入到实施例 10 至 12。在结冷胶制剂的情况下，这不是必需的。

20

在—批水中加热 Gelcarin DG 3252 至 70℃溶解。准备含有增稠剂（半乳甘露聚糖树胶）、山梨糖醇粉、山梨酸钾和氯化钙的第二批水，并将两种溶液在 70℃以上的温度混合在一起。当加入液体山梨糖醇并将温度降至 ι - 角藻胶的成胶温度（60—70℃）之下时，一个受控的凝胶过程就发生了。

25

在室温下，将 Protanal LF 120M 溶解在—批水中，并与增稠试剂如上所述混合在一起。当两种溶液混合在一起并由随后所加的液体山梨糖醇降温时，一个受控的凝胶过程就发生了。

Genu pectin LM-5 CS 是一种具有高钙反应性的快速凝固低酯性果胶。该凝胶试剂连同氯化钙一起在—批水中加热至 90℃。如上所述，加入增稠剂溶液，

30

当温度由加入的液体山梨糖醇降低时，一个成胶过程就开始了。

在存在单价或双价离子的情况下，Kelcogel LT 100 在极低量时就会产生成胶效果。该凝胶试剂在—批水中加热至 90℃。如同实施例 10，加入增稠剂。当温度由加入的液体山梨糖醇降低时，就会观察到一个明显的成胶过程。

5 下面给出了组分和分析结果。

组分	10	11	12	13
维生素油混和物： 6,05 g				
DL-α-生育酚乙酸盐	2.82g	2.82g	2.82g	2.82g
维生素 A 棕榈酸盐	324mg	324mg	324mg	324mg
维生素 D3 浓缩物	99mg	99mg	99mg	99mg
中链甘油三酸酯	360mg	360mg	360mg	360mg
橙油	2.07g	2.07g	2.07g	2.07g
β 胡萝卜素 悬浮液 30%	140mg	140mg	140mg	140mg
Emultop	240mg	240mg	240mg	240mg
维生素粉剂混合物： 6,0 g				
烟酰胺	3.78g	3.78g	3.78g	3.78g
盐酸吡哆醇	459mg	459mg	459mg	459mg
硝酸硫胺素	367mg	367mg	367mg	367mg
核黄素	330mg	330mg	330mg	330mg
叶酸	29mg	29mg	29mg	29mg
山梨糖醇粉剂	1.04g	1.04g	1.04g	1.04g
泛醇	1.236g	1.236g	1.236g	1.236g
抗坏血酸	16.89g	16.89g	16.89g	16.89g
山梨酸钾	2.1g	2.1g	2.1g	2.1g
山梨糖醇 70% 非晶体	2.13kg	2.13kg	2.13kg	2.13kg
Gelcarin DG 3252	3.00g			
Protanal LF 120M		3.00g		
Genu 果胶 LM-5 CS			3.00g	
Kelcogel LT 100				1.5g
半乳甘露聚糖混合物	10.44g	10.44g	10.44g	10.44g
Emultop	100mg	100mg	100mg	100mg
山梨糖醇粉剂	33.6g	33.6g	33.6g	33.6g

六水合氯化钙	600mg	800mg	300mg	
一水合柠檬酸	12.18g	12.18g	12.18g	12.18g
纯净水至:	3000 ml	3000 ml	3000 ml	3000 ml
粘性(mPa)	788	408	392	928
平均油滴(μm)	2.9	6.1	3.1	4.3
平均油滴(μm) 30 天	2.7	6.8	3.4	3.2

实施例 10—13 含有不同的凝胶试剂和半乳甘露聚糖树胶增稠剂,都产生了令人满意的乳剂,即具有 300—1000 mPa 范围的粘度以及 2—6 微米范围的分散相平均油滴大小。

- 5 关于平均油滴大小,实施例 10—13 都表现了令人满意的稳定性。在分别含有角藻胶和果胶的两种制剂中,都没有任何脱水收缩或膏化的迹象。含有结冷胶的制剂,存放在 30°C 样品,开始显示了脱水收缩的迹象。含有藻酸钠的制剂在 25°C 和 30°C 时都表现了膏化和脱水收缩的迹象。这可能是由于不成功的成胶过程导致形成了不均一的颗粒状胶。

10

实施例 14、15 和 16: 增稠剂的变化

遵循实施例 1 所概括的制备方法进行。记录初始的粘度、平均油滴大小和外观。

- 15 将制剂分配至 200 毫升琥珀色玻璃瓶和透明的带帽子的玻璃试管中。将瓶子和试管置于如下条件: 1) 冰箱中, 7°C 和外界环境相对湿度; 2) 25°C 和 60 %RH; 3) 30°C 和 60 %RH。

- 20 30 天后观察试管分散相膏化和聚结的任何迹象。也观察样品看是否有任何脱水收缩现象发生。脱水收缩是一种含有凝胶试剂的液体制剂发生的现象。据认为, 这是由于在多聚物网状结构中某些变化的发生造成胶收缩, 导致缺少稳定凝胶和增稠试剂的清晰水相的发展。当样品轻微摇动或瓶子颠倒翻转时, 表现脱水收缩样品变为正常均质外观。

观察结果由放置在光控条件下的小橱中的试管的数字照片记录在案。

进行了 3 个试验以研究与琼脂联合的不同类型的增稠剂。使用的三种增稠剂是 Keltrol RD, 这是一种 Kelco UK 有限公司的黄原胶, Agricales 有限公司

的胺黄树胶，还有阿拉伯树胶和黄原胶的结合物。在所有实施例中，100 毫克的乳化试剂分散在水相中。

下面给出了组分和分析结果。

组分	14	15	16
维生素油混和物： 6, 05 g			
DL- α -生育酚 乙酸盐	2. 82g	2. 82g	2. 82g
维生素 A 棕榈酸盐	324mg	324mg	324mg
维生素 D3 浓缩物	99mg	99mg	99mg
中链甘油三酸酯	360mg	360mg	360mg
橙油	2. 07g	2. 07g	2. 07g
β 胡萝卜素 悬浮液 30%	140mg	140mg	140mg
Emul top	240mg	240mg	240mg
维生素粉剂混合 物：6, 0 g			
烟酰胺	3. 78g	3. 78g	3. 78g
盐酸吡哆醇	459mg	459mg	459mg
硝酸硫胺素	367mg	367mg	367mg
核黄素	330mg	330mg	330mg
叶酸	29 mg	29 mg	29 mg
山梨糖醇粉剂	1. 04g	1. 04g	1. 04g
泛醇	1. 236g	1. 236g	1. 236g
抗坏血酸	16. 89g	16. 89g	16. 89g
山梨酸钾	2. 1g	2. 1g	2. 1g
山梨糖醇 70% 非 晶体	2. 13kg	2. 13kg	2. 13kg
琼脂	2. 44g	2. 44g	2. 44g
Keltrol RD	10. 44g		9. 00g
Traganth 树胶		7. 50g	
阿拉伯胶			3. 00g
山梨糖醇粉剂	33. 6g	33. 6g	33. 6g
Emul top	100mg	100mg	100mg
一水合柠檬酸	12. 18g	12. 18g	12. 18g
纯净水至：	3000ml	3000ml	3000ml
粘性(mPa)	1110mPa	660mPa	1110mPa

平均油滴 (μ m)	2.6	4.5	2.7
平均油滴 (μ m)	2.7	3.7	2.6
30 天.			

关于粘度和分散相平均油滴大小，实施例 14—16 都产生了令人满意的结果，粘度和分散相平均油滴大小分别为 600—1100mPa 和 2—5 微米。

关于平均油滴大小，30 天后实施例 14—16 的稳定性结果都表现了良好的稳定性并且在任何温度下都没有膏化或脱水收缩的迹象。

5

实施例 17 和 18

遵循实施例 1 所概括的制备方法进行。记录初始的粘度、平均油滴大小和外观。将制剂分配至 200 毫升琥珀色玻璃瓶和透明的带帽子的玻璃试管中。将瓶子和试管置于如下条件：1) 冰箱中，7℃和外界环境相对湿度；2) 25℃和 60%RH；3) 30℃和 60%RH。

10

30 天后观察试管分散相膏化和聚结的任何迹象。也观察样品看是否有任何脱水收缩现象发生。脱水收缩是一种含有凝胶试剂的液体制剂发生的现象。据认为，这是由于在多聚物网状结构中某些变化的发生造成胶收缩，导致缺少稳定凝胶和增稠试剂的清晰水相的发展。当样品轻微摇动或瓶子颠倒翻转时，表现脱水收缩样品变为正常均质外观。

15

观察结果由放置在光控条件下的小橱中的试管的数字照片记录在案。

进行了两个试验，每一个含有一种亲脂性药物以及含有 5 或 20%的油相。选为例证的药物是卡马西平。

下面给出了组分和分析结果。

组分	17	18
卡马西平	375mg	1.5g
中链甘油三酸酯	144g	576g
β 胡萝卜素 悬浮液 30%	1g	1.5g
吐温 80	6g	24g
琼脂	1.83g	1.83g
山梨酸钾	2.1g	2.1g
吐温 80	500mg	500mg
半乳甘露聚糖混	7.83g	5.83g

合物		
山梨糖醇 70% 非晶体	2.13kg	2.13kg
山梨糖醇粉剂	33.6g	33.6g
Emul top	100mg	100mg
一水合柠檬酸	12.18g	12.18g
纯净水至:	3000ml	3000ml
粘性(mPa)	632mPa	1890mPa
平均油滴尺寸 (μm)	5.4	4.4
平均油滴尺寸 (μm) 30 天	4.4	4.9

- 关于平均油滴大小, 实施例 17 和 18 都表现了令人满意的稳定性。含有 5 %油相的制剂具有均一的外观并且在三个温度下没有任何膏化或脱水收缩的迹象。含有 20%油相的制剂, 在所有三个样品中都有些脱水收缩现象发生。当瓶子轻微摇动时观察到的脱水收缩现象消失了。
- 5

实施例 19、20 和 21: 液体乳剂的喷干干燥

液体乳剂 (A)

组分	mg or ug/10ml
D-α-醋酸维生素 E	11.0 mg
维生素 A 棕榈酸盐 1.7 mill IU/g	1.20 mg
维生素 D3 浓缩物 1.0 mill IU/g	0.24 mg
烟酰胺	17.6 mg
硝酸硫胺素	1.28 mg
核黄素	1.32 mg
盐酸吡哆醇	1.32 mg
氰钴胺	3.75 mg
抗坏血酸	78.0 mg
泛醇	4.31 mg
苯甲酸钠	15.0 mg
蔗糖	6500 mg
转化糖浆 70%	1720 mg
琼脂	31.3 mg

胺黄树胶	25.0 mg
卵磷脂	1.58 mg
花生油	0.98 mg
一水合柠檬酸	46.9 mg
橙油	15.0 mg
橙子浓缩物	97.5 mg
野玫瑰果提取物	85.0 mg
麦芽提取物	200 mg
纯净水	4030 mg

液体乳剂 (B)

组分	mg or µg/10 ml
D-α-醋酸维生素 E	11.0mg
维生素 A 棕榈酸盐 1.7 mill IU/g	1.20mg
维生素 D3 浓缩物 1.0 mill IU/G	0.24mg
烟酰胺	17.6mg
硝酸硫胺素	1.28mg
核黄素	1.32mg
盐酸吡哆醇	1.32mg
氰钴胺	3.75mg
抗坏血酸	78.0mg
泛醇	4.31mg
苯甲酸钠	15.0mg
乳糖	2000mg
阿斯巴甜	5.5mg
琼脂	31.3mg
胺黄树胶	25.0mg
卵磷脂	1.58mg
花生油	0.98mg
一水合柠檬酸	46.9mg
橙油	15.0mg
橙子浓缩物	97.5 mg
野玫瑰果提取物	85.0 mg
麦芽提取物	200mg
纯净水	4030mg

液体乳剂 (C)

组分	
D- α —醋酸维生素 E	9. 39mg
维生素 A 棕榈酸盐 1.7 mill IU/g	1. 08mg
维生素 D3 浓缩物 1.0 mill IU/g	0. 33mg
烟酰胺	12. 6mg
硝酸硫胺素	1. 22mg
核黄素	1. 10mg
盐酸吡哆醇	1. 53mg
叶酸	90. 0ug
抗坏血酸	56. 3mg
泛醇	4. 12mg
山梨酸钾	7. 00mg
麦芽糊精	1000mg
阿斯巴甜	2. 5mg
琼脂	8. 12mg
半乳甘露聚糖混合物	34. 8mg
卵磷脂	1. 60mg
中链甘油三酸酯	1. 20mg
一水合柠檬酸	40. 6mg
橙油	6. 90mg
纯净水	4350mg

按实施例 1 制备乳剂 (A)、(B) 和 (C)。

在实验室在喷干仪 Mobil Minor (Niro NS, Denmark) 中喷干乳剂 (A)、(B) 和 (C)。与喷干仪同时运作的是旋转的喷雾器和大约 135 kg / h 的干燥空气流。充入的空气温度是 120° C，排出的空气温度保持在 75° C，旋转的喷雾器的旋转速度是 31000rpm。在喷干过程中，将固体载体的结晶注入到喷雾区。喷干之后，乳剂浓缩物存放在干燥条件的环境温度下。进行喷干过程的房间和通入空气进入喷干仪的房间的相对湿度都要低以至于乳剂可以被干燥至水的含量以重量计低于 1%。

为使乳剂重新构成，乳剂浓缩物 (A)、(B) 和 (C) 需悬浮在约 4 克纯净水中。

实施例 22、23 和 24：液体乳剂的冻干

在实验室的冻干仪，CD8 冻干仪（Heto，Denmark）中冻干乳剂（A）、（B）和（C）。将乳剂装入小瓶中（每小瓶 1 毫升）。将小瓶放在冻干仪的架子上使乳剂冷冻到-80° C，保持此温度 5 个小时。通过在 0.04 hPa 的压力，架子温度-55° C，浓缩器温度-90° C 的条件下保持乳剂 72 小时进行初始干燥。第二步干燥是通过增加压力至 0.1 hPa，增加架子温度至 25° C 进行的。第二步干燥时间是 12 小时。冻干的终止是通过用干燥氮气通入干燥腔室中的来实现的。冻干之后，乳剂浓缩物（A）、（B）和（C）在干燥条件下的外界环境温度存放。

为使乳剂重新构成，乳剂浓缩物（A）、（B）和（C）需悬浮在约 4 克纯净水中。

10

实施例 25

一种含有亲脂性药物物质的液体乳剂的制备

组合物

成分	
普罗布考	6.00g
长链甘油三酸酯（豆油）	137g
β 胡萝卜素悬浮液 30%	1g
吐温 80	6g
琼脂	1.83g
山梨酸钾	2.1g
吐温 80	500mg
半乳甘露聚糖混合物	7.83g
山梨糖醇 70% 非晶体	2.13kg
山梨糖醇粉剂	33.6g
Emul top	100mg
一水合柠檬酸	12.18g
纯净水至：	3000ml

以种类类似于实施例 1 的方式进行组合物的制备，并通过超声处理使普罗布考溶解在油相中。

15

实施例 26

一种含有亲脂性药物物质的液体乳剂的制备

组合物

组分	
地西洋	3.00g
中链甘油三酸酯	140g
β 胡萝卜素悬浮液 30%	1g
吐温 80	6g
琼脂	1.83g
山梨酸钾	2.1g
吐温 80	500mg
半乳甘露聚糖混合物	7.83g
山梨糖醇 70% 非晶体	2.13kg
山梨糖醇粉剂	33.6g
Emul top	100mg
一水合柠檬酸	12.18g
纯净水至:	3000ml

以一种类似于实施例 1 的方式进行组合物的制备, 并通过超声处理使地西洋溶解在油相中。

5 实施例 27

一种含有亲脂性药物物质的液体乳剂的制备

组合物

组分	
达那唑	600mg
长链甘油三酸酯 (豆油)	143g
β 胡萝卜素悬浮液 30%	1g
吐温 80	6g
琼脂	1.83g
山梨酸钾	2.1g
吐温 80	500mg
半乳甘露聚糖混合物	7.83g
山梨糖醇 70% 非晶体	2.13kg
山梨糖醇粉剂	33.6g
Emul top	100mg
一水合柠檬酸	12.18g
纯净水至:	3000ml

以种类类似于实施例 1 的方式进行组合物的制备，并通过超声处理使达那唑溶解在油相中。

实施例 28

5 一种含有亲脂性药物物质的液体乳剂的制备
组合物

组分	
卤泛群碱	15.0g
长链甘油三酸酯(花生油)	128g
β 胡萝卜素悬浮液 30%	1g
吐温 80	6g
琼脂	1.83g
山梨酸钾	2.1g
吐温 80	500mg
半乳甘露聚糖混合物	7.83g
山梨糖醇 70% 非晶体	2.13kg
山梨糖醇粉剂	33.6g
Emul top	100mg
一水合柠檬酸	12.18g
纯净水至:	3000ml

以种类类似于实施例 1 的方式进行组合物的制备，并通过超声处理使卤泛群碱溶解在油相中。