

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/50

A61K 9/50



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95193886. X

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1141935C

[22] 申请日 1995. 6. 24 [21] 申请号 95193886. X

[30] 优先权

[32] 1994. 7. 1 [33] US [31] 08/269,720

[32] 1995. 5. 24 [33] US [31] 08/439,787

[86] 国际申请 PCT/EP95/02468 1995. 6. 24

[87] 国际公布 WO96/01103 英 1996. 1. 18

[85] 进入国家阶段日期 1996. 12. 30

[71] 专利权人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 S·伯伊勒 张贵图

审查员 梁敬臣

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 段承恩

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图 5 页

[54] 发明名称 亲脂物质的多层包裹物

[57] 摘要

一种使用聚合物包裹亲脂物质的组合物的生产方法，它包括(a)把一种亲脂物质掺入含有第一聚合物的溶液和(b)在混合条件下固化第一聚合物来把亲脂物质包裹在该聚合物中，并且任选(c)把所生产的第一聚合物包裹的亲脂物质以颗粒形式与另一种(第二)聚合物混合来把第一聚合物包裹的亲脂物质颗粒包裹在第二聚合物中，并且任选(d)把所生产的第一和第二聚合物包裹的亲脂物质以颗粒形式与另一种(第三)聚合物混合来再包裹一次。这种组合物优选以大约30%到大约90%(按重量计)范围的量含有亲脂物质如维生素A, D, E或K或其衍生物，并且可以转化成容易流动的特殊物质制成片剂，胶囊，预混物，悬浮液，乳液等用于食品、动物饲料或药物。

ISSN 1008-4274

1. 一种用聚合物包裹亲脂物质的组合物的生产方法,其特征在于:

(a) 把一种亲脂物质掺入含有第一聚合物的溶液并且

(b) 在混合条件下固化第一聚合物,以把亲脂物质包裹在该聚合物中并由此形成用第一聚合物包裹该亲脂物质的组合物,并且任选

(c) 把所生产的第一聚合物包裹的亲脂物质以颗粒形式与第二聚合物混合,以把第一聚合物包裹的亲脂物质颗粒包裹在第二种聚合物中并由此形成用第一和第二聚合物包裹该亲脂物质的组合物,

其中的第一聚合物是一种纤维素,第二聚合物是一种纤维素、纤维素的衍生物、麦芽糖糊精、藻酸衍生物、阿拉伯胶、明胶或改良的淀粉。

2. 根据权利要求1的方法,其中在步骤(c)之后接有步骤(d),把所生产的第一和第二聚合物包裹的亲脂物质颗粒与第三聚合物混合,以用第三聚合物包裹被第一和第二聚合物包裹的亲脂物质颗粒,并由此形成用第一,第二和第三聚合物包裹亲脂物质的组合物,

其中的第三聚合物是一种纤维素、纤维素的衍生物、麦芽糖糊精、藻酸衍生物、阿拉伯胶、明胶或改良的淀粉。

3. 根据权利要求1或2的方法,其中的亲脂物质是维生素A, D, E或K及其衍生物。

4. 根据权利要求3的方法,其中的衍生物是维生素A醋酸酯,维生素A棕榈酸酯或维生素E醋酸酯。

5. 根据权利要求1或2的方法,其中的第一聚合物是甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

6. 根据权利要求1或2的方法,其中所述的纤维素为甲基纤

纤维素或羟丙基甲基纤维素。

7. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述的纤维素的衍生物是羟丙基甲基纤维素的邻苯二甲酸酯。

8. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述的麦芽糖糊精为右旋糖当量值大约为 18 的麦芽糖糊精。

9. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述的藻酸衍生物为藻酸钠、藻酸钾或藻酸丙二酯。

10. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述的明胶为鱼明胶。

11. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中所述的改良的淀粉为羟丙基淀粉或预凝胶化玉米淀粉。

12. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的步骤 (a) 可以通过 (1) 把一种亲脂性维生素在第一聚合物的水溶液中乳化，或者 (2) 把一种晶体形式的亲脂性维生素分散在第一聚合物的水溶液中来形成一种悬浮液，或者 (3) 用一种油溶解和/或稀释一种脂溶性维生素，然后把该维生素-油溶液在第一聚合物的水溶液中乳化形成一种乳液的方法来实现。

13. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中在步骤 (b) 中，把步骤 (a) 中的含有第一聚合物溶液的亲脂物质的乳液或悬浮液或者在混合条件下加热到聚合物凝固温度，或者将其交联。

14. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的步骤 (c) 是通过改变 pH 值，加入交联剂，加热或喷雾干燥的方法完成的。

15. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的步骤 (d) 是通过改变 pH 值，加入交联剂，加热或喷雾干燥的方法完成的。

16. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中在组合物中亲脂物质的浓度以最终包裹的组合物干重为准在大约 30% 到大约 90% 之间变化。

17. 使用权利要求 1 或 2 的方法可得到的一种用聚合物包裹亲脂物质的组合物。

## 亲脂物质的多层包裹物

本发明涉及一种包裹亲脂物质的方法和采用这种方法所生产的组合物。具体来说，本发明涉及使用多层微球和/或微胶囊技术制备高效力、干燥的和容易流动的维生素粉末或微珠。

由于亲脂物质（脂-和油-溶的物质，以及脂肪类和油类），并且特别是脂溶性维生素如维生素 A,D,E 和 K 具有类似油的性质，在过去很难把它们配制成干燥的、容易流动的物质。所以，人们已趋向于把亲脂物质用微胶囊包裹并作为包裹油的单位来运送。尽管如此，不幸的是这类制剂的性质强烈地限制了亲脂物质所适合的用途。例如，目前的商业技术只能生产维生素 E 浓度最高 50%（按重量计）的维生素 E 制剂。

本发明克服了在现有技术中固有的这种局限并能够生产容易流动的粉末形式的高效力维生素组合物。这种形式适合掺合到多种维生素片或食品如谷类制食品，并且提供了降低持续释放所需的片的大小或体积的优点。特别有益的方面是高效维生素 E 制剂作为干粉或珠滴，其中维生素 E 的含量大于大约 50%（按重量计）。

在现有技术中，例如 Lim 等在美国专利 4,389,419 中所代表的，描述了一种乳化液制剂，它由碱金属藻酸盐的水溶液连续相和一种亲脂物的分散相组成，并可任选地包括一种水溶醇不溶的填充剂如一种多糖或甲基纤维素。然后把这样生产的乳化液形成液滴，把该液滴浮出到多价阳离子的醇溶液中来生产一种水不溶且保持形状的藻酸盐基质，最好填入沉淀的多糖，包裹大多数的油滴。

Lim 等的方法与本发明明显不同，本发明是把一种亲脂物质掺入含有聚合物为主的溶液，然后在混合条件下固化来包裹该脂溶物质并由此形成一种适当的组合物。通过使用了混合条件来形成最初的颗粒，能够意识到亲脂物质的浓度远大于 Lim 等所得到的。正如 Lim 等所述，油（特别是脂溶或油溶的维生素）的量可以在 1%直到将近 30%的范围内变化。但是，在该范围的最高限，Lim 等的水包油乳化液的稳定性下降并且 Lim 等的微

胶囊的质量也降低。另外，Lim 等的液滴必须从醇溶液中取出并洗涤，或进行其他处理来除去残余的醇，这样就需要额外的生产步骤。

Hall 等在美国专利 4,182,778 中描述了用于包裹维生素或矿物营养物如维生素 B<sub>1</sub> 的其他明显不同的方法。Hall 等描述了在气流中使该营养物流体化并把该营养物与一种包衣溶液的细雾化液滴接触来进行包裹。但是，从未建议把 Hall 等包裹工艺用于亲脂物质。

如下所述，在本发明组合中亲脂物质的浓度一般在大约 30% 到大约 90 % 的范围内（以最后包裹好的亲脂组合物的干重为准）。这些百分比远大于 Lim 等所述的那些，并在本领域的当前状况即仅仅使维生素 E 的百分比达到大约 50% 里形成了一个较大的突破。所以，本发明完成了本领域中高效包裹亲脂组合物的一种长期需求。

本发明提供了一种用聚合物包裹一种亲脂物质的组合物的生产方法，该方法的特征在于：（a）把一种亲脂物质掺入含有聚合物为主的溶液并且（b）在混合条件下固化该聚合物来把亲脂物质包裹在该聚合物中并由此形成了用聚合物包裹该亲脂物质的组合物，并且任选（c）把所生产的聚合物包裹的亲脂物质以颗粒形式与另一种（第二种）聚合物混合来把第一聚合物包裹的亲脂物质颗粒包裹在第二聚合物中并由此形成用第一和第二聚合物包裹该亲脂物质的组合物。混合条件在第一次和第二次包裹中可以变化。

这样本发明一方面是如上的方法，其包括步骤（a）和（b）〔但没有（c）〕，另一方面是含有（a）、（b）和（c）三个步骤的方法。步骤（a）和（b）的产物一般是颗粒形式，为了方便本文以后将称作初级颗粒。而且，步骤（a）、（b）和（c）的产物一般也是颗粒形式，为了方便本文以后将称作二级颗粒。由于所包含的亲脂颗粒可以由一种以上的不同种类组成，所以在这些环境中初级颗粒将由适当的不同种类组成（本文以后称作“多组分的初级颗粒”），即，用第一聚合物包裹的一种亲脂物质和用第一聚合物包裹的一种以上（至少两种）的亲脂物质。如果使用步骤（c），在步骤（a）中把一种以上的亲脂物质掺入含有第一聚合物的溶液中，然后，用第二聚合物包裹这种多种组分的初级颗粒来提供在不同情况下含有一种或多种亲脂物质的二级颗粒。

一种类似的（或重复的）步骤〔（d）〕可以接在本发明的步骤（c）之后，这种步骤包括与步骤（c）中所用的相同或不同聚合物如第二聚合物。为了方便，本文以后将把这种（相同或不同的）聚合物称作第三聚合物。通过使用步骤（d），把亲脂物质（一种或多种）最后都依次用三种聚合物进行包裹，即，直接使用第一聚合物，之后使用第二聚合物并最后使用第三聚合物，由此分别在每种情况中或在两或多组中可以包裹初级和二级颗粒。使用步骤（d）表示本发明的又一个方面。

本发明还提供了采用上述定义的全部方法可得到的产物或所得到的产物，该产物是上述适当形式的组合物，即，初级颗粒，多种组分的初级颗粒，包括一种或多种亲脂物质的二级颗粒和用第三聚合物分别或一起（在组中）包裹的二级颗粒以及微粒形式。特别要把本文中的术语“颗粒”或“微粒”理解为粉末/粉状或小珠比较适当。在该产物中亲脂物质的浓度优选在大约30%到大约90%的范围内（以最终组合物的干重为准）。

在本说明书中术语“亲脂物质”是指脂溶或油溶的物质，脂肪或油，并特别是指（脂溶的）维生素A、D、E或K，这里也考虑到了这类维生素的衍生物如维生素A的醋酸酯（盐），维生素A的棕榈酸酯（盐）和维生素E的醋酸酯（盐）。

第一聚合物优选是一种纤维素如甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素，而第二和第三聚合物一般是纤维素如甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素，纤维素的衍生物，特别是羟丙基甲基纤维素的邻苯二甲酸酯，麦芽糖糊精，如右旋糖当量值（D.E）大约为18的麦芽糖糊精，藻酸衍生物（藻酸盐），如藻酸钠、藻酸钾或藻酸丙二酯，乳酸钙，阿拉伯胶，明胶如鱼明胶，或改良的淀粉，如羟丙基淀粉或预凝胶化玉米淀粉。

优选的纤维素包括甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素，并且优选的纤维素衍生物包括羟丙基甲基纤维素的邻苯二甲酸酯。

在本发明方法的第一步〔（a）〕包括把亲脂物质掺入含有第一聚合物的溶液，一般是一种水溶液。其中的“掺入”包括乳化，分散成一种悬浮液，溶解或稀释，在单一的步骤（a）中可以包括一种以上的这类技术。所以，例如步骤（a）可以通过（1）把维生素如维生素A、D、E和K或其衍生物在（第一）聚合物如纤维素或纤维素的衍生物的水溶液中乳化，或

者(2)把晶体形式的维生素分散在第一聚合物的水溶液中来形成一种悬浮液,或者(3)用油溶解和/或稀释脂溶性维生素,然后把该维生素-油溶液在第一聚合物的水溶液中乳化形成一种乳浊液的方法来实现。

一般来说,把亲脂物质掺入含有第一聚合物的溶液来形成一种乳浊液或悬浮液的温度是不严格的。该步骤的实际温度范围主要取决于所选择的聚合物的性质和含有聚合物溶液的浓度,并不能太高以至于引起过早固化(聚合;聚合凝结)。例如,用羟丙基甲基纤维素制备乳液时,温度最好应当在室温和60℃之间。本领域熟练技术人员根据所选择的组分为基础能够很容易测定出一种可接受的温度。

掺入(乳化,分散,溶解和/或稀释)之后,或者在混合条件下把该乳浊液或悬浮液加热到聚合物凝结的温度(一般大于50℃)来生成初级颗粒(如微胶囊和/或微球),或者使该聚合物交联来实现步骤(b)。在上述两种情况中,亲脂物质至少在一部分加工时间并且一般是整个工艺中是以液体存在的。一般是通过加热(热凝固),交联或凝聚来实现固化的。

在步骤(b)中所用的术语“混合条件”是指一种被传递移动的状态,如与旋转,摇晃,搅拌,混杂等有关,它是剧烈的足以使该乳液或悬浮液固化成颗粒。本领域熟练技术人员采用已知技术很容易决定混合条件,例如使用锚式搅拌器,均化器,胶体磨,微型流化床,声处理器,高速搅拌机(机械搅拌)。通过改变传递移动的量能够使颗粒大小发生变化。例如,一般慢速搅拌比快速搅拌产生的颗粒较大。下列所提拱的实施例足以能够指导本领域熟练技术人员在正当试验中测定适当的混合条件。

通过所用的机理和工艺温度自然就决定了制备初级颗粒的固化步骤(b)。例如,如果通过交联引起固化,如采用多价阳离子如钙、锌、铝、铜或银来交联藻酸盐乳液,温度可以不是关键的,即,在任何合理的温度下都能实现该工艺。但是,当选择甲基纤维素或其衍生物或者羟丙基甲基纤维素或其衍生物作为第一聚合物并且加热是固化所用的机理时,温度就变得很重要并且必须在整个过程中保持在约50℃(例如对2%水溶液来说,温度分别在大于50-55℃或50-85℃的范围)。这些参数对本领域熟练技术人员是很容易测定的。

采用第一聚合物单一包裹亲脂物质的方法,在完成步骤(a)和(b)

之后就形成了微胶囊，而微球是把包埋在球状或类球状的混合物中的多种油类微滴聚成球状。一般微球是从包埋于聚合物外层的大量相关微胶囊中形成的。本文所用的术语“初级颗粒”特别是指把含有聚合物的乳浊液或者加热（热凝固）、交联或者凝聚而产生的微和/或大颗粒（例如根据它们的相对大小（直径）确定，分界线是约 0.2 $\mu\text{m}$ ）。

然后可用第二聚合物再包裹初级颗粒并在这之后可任选地使用第三聚合物层包裹（取决于该初级颗粒是微胶囊还是微球），该过程如下进行：通过向含有聚合物的溶液包裹亲脂物质随后固化初级颗粒所得到的悬浮液中加入第二聚合物，接着固化第二聚合物形成二级颗粒，并任选地使用第三聚合物重复这一步骤来获得三级颗粒。本文所用的术语“二级颗粒”是指又被包裹或包衣的初级颗粒（术语“包裹”也包括术语“包衣”）。当然，可以把单一组分或多种组分的初级颗粒（至少两种）包裹或包衣来形成一种单一的二级颗粒，并且类似的想法可以用于第三层颗粒的制剂。通过改变 pH 值，或加入交联剂，或加热，或喷雾干燥或现有技术中已知的其他适当的方法实现这种包裹。交联剂的例子包括糖类如还原糖、阿拉伯胶、如上所述的多价阳离子如氯化钙中的钙，以及明胶。

再（任选的）包裹步骤（c）的使用显示了本发明方法的一个优选特征。

尽管本发明方法可以包括在加热固化第一聚合物（形成初级颗粒）的步骤（b）和在用第二聚合物包衣或化学交联（形成二级颗粒）的步骤（c）中，但是也可以使用实现各个步骤包裹的其他方法并且这些方法也包括在本发明的方法中。另外，可以实现如该方法步骤（d）所示的对二级颗粒的再包裹如包衣或在第二层颗粒周围聚合来得到三级颗粒。加入第二或第三聚合物的适当温度、pH 值的范围和离子强度的选择取决于物质的类型和所用的机理。就调节 pH 值来聚合而言，作为举例说明所提到的是当用羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或羧甲基纤维素作为聚合物时 pH 的选择分别是大约低于 5 或在大约 2 - 3 的范围内。为了该目的，例如当用阿拉伯胶使明胶交联时，一般冷却到 5 $^{\circ}\text{C}$  左右把 pH 调节到大约 4 - 4.5 的范围内。例如使用二价酸如鞣酸、酒石酸或单宁酸可以实现甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素及其衍生物的交联。这种和其他方法都是本领域熟练技术人员能

够实现的并且根据所用的聚合物，它们不仅能够用于二级和三级颗粒，也能够用于初级颗粒。

最终的组合物可以喷雾干燥或通过任何适当的干燥技术进行加工成粉状或微珠形式，它具有高含量的亲脂物质特别是维生素 A,D,E 或 K 及其衍生物和高效力，且是干燥并容易流动的，适合于压片或用软或硬明胶胶囊包裹。这种粉末也可以用于食品，动物饲料或制药应用，并且为了这些目的，能够将其转化为预混物，悬浮液或乳液的形式。

用下列实施例对本发明进行详细说明。

### 实施例 1

使用羟丙基甲基纤维素作第一聚合物，藻酸钠作第二聚合物和羟丙基甲基纤维素作第三聚合物的高效力的维生素 E 醋酸酯（盐）

组 分	配 方 A %	配 方 B
维生素 E 醋酸酯(盐)	75+2%超额 <sup>1</sup>	75+2%超额 <sup>1</sup>
Methocel <sup>®</sup> E 15LV <sup>2</sup>	13.0	20.0
Kelton LV <sup>3</sup> /氯化钙 重量比 1:0.5	2.0	2.0
HPMC,6 cps <sup>4</sup>	10.0	3.0

1 “超额”是确保最终产物至少包括给定的百分比的工业标准。为了这种目的的加入了 2 % 的超额。

2 Methocel<sup>®</sup>E 15LV<sup>2</sup>是指由 Dow Chemical Co.所生产的特殊级别的羟丙基甲基纤维素。

3Kelton LV是指由 Kelco Division of Merck & Co.Inc.生产的藻酸钠的商品名。

4 HPMC,6 cps是指羟丙基甲基纤维素 2910，如由 SHI-ETSU Co.所生产的（“PHARMACOAT 606”）。“cps”或“cP”是稠度单位“厘泊”。

### 步骤

1.在一只 2 升（l）的烧杯中如下制备藻酸钠水溶液（5 % w/w）：

5 % 藻酸钠 溶液的制备
---------------

时间 (分钟)	温度 (℃)	搅拌速度 (rpm)	用量	注释
0	20		1.27 l	把水加入烧杯并搅拌
5	20	1200	66.7 g	加藻酸钠
	25 - 70	2000		把悬浮液加热到 70℃, 并保温, 搅拌到使用的溶液为止

2. 在一只 1 升的烧杯中如下制备氯化钙水溶液 (5% 按重量计):

5% 氯化钙 溶液的制备				
时间 (分钟)	温度 (℃)	搅拌器	用量	注释
0	22	-	0.633 l	把水加入烧杯并搅拌
1	22	有	33.3 g	加氯化钙
2	22 - 70	有		搅拌, 加热到 70℃, 并保温到使用为止

3. 在一只 5 升的烧杯中如下制备 HPMC, 6 cps 水溶液 (12% 按重计):

12% HPMC, $6 \times 10^{-3}$ Nsec/m <sup>2</sup> (6 cps) 溶液的制备				
时间 (分钟)	温度 (℃)	搅拌速度 (rpm)	用量	注释
0	21		2.45 l	把水加入烧杯并加热到 90℃
32	90	1000	0.5kg	搅拌下缓慢加入 HPMC 6 cps
52	86	200		加完后; 除去热源
82	91	1000	1.22 l	迅速加入冷水 (快速冷却)
				冷却到室温并同时不断缓慢搅拌直到使用

- 4.使用步骤3中所述的相同方法制备 Methocel<sup>R</sup> E15LV 水溶液 ( 10 % ) 。必要时, 在 90 ℃ 把 Methocel<sup>R</sup> E15LV 分散到水中, 搅拌, 然后均匀溶于水同时降低温度。
- 5.按照上述配方向 Methocel<sup>R</sup> 溶液中加入维生素 E 醋酸酯 ( 一种油 ), 并使用一台胶体磨匀化该混合物直到达到具有最小可能的油微滴大小的浮液。尽管平均微滴大小趋于变化, 但是对多数使用来说, 直径小于大约 3um 的微滴是满意的。一般, 微滴的直径平均范围是大约 0.5 和 1um 之间, 即使一般优选较小的直径。(在乳化过程中, 使用冷却系统保温在 25 ℃ 左右)。
- 6.把该乳浊液加热到大约 80 - 90 ℃, 同时用一台锚式搅拌器以每分钟大约 200 转 ( rpm ) 缓慢混合。
- 7.然后, 加入温热的 ( 70 ℃ ) 5 % 藻酸钠水溶液并用一台锚式搅拌器以大约 200rpm 缓慢搅拌该混合物, 同时把温度保持在 70 ℃ 以上。
- 8.把该混合物保持在 70 ℃ 左右大约 15 分钟, 然后加入 5 % 氯化钙水溶液交联。
- 9.在小的等分试样中加入室温 ( RT ) 的 12 % HPMC 6 cps 水溶液同时保持温度在 70 ℃ 以上。
- 10.然后为了喷雾干燥, 加水调节稠度到少于大约 2,000cP ( 在特殊例中为 1,000cP ) 。
- 11.然后在常规条件下把该溶液喷雾干燥。

在一种 FRYMA 加工设备 ( 由 Fryma,Inc.生产的匀化器, 不同类型的混合器和冷却加热系统 ) 中如下制备特殊的维生素 E 醋酸酯乳液:

维生素 E 醋酸酯的乳液和悬浮液的制备						
时间 (分钟)	温度 (℃)	锚式 搅拌器	胶体磨	溶解器	用量	注 释
0	26	有	--	--	6.5kg	向容器中加入 10 % Methocel 溶液
10	26	--	--	--	3.83kg	向上述溶液中加入维生素 E 醋酸酯
18	27	有	有	有		开始乳化
23		有	有	有		样品 1: 油滴颗粒的大小为 790nm
28		有	有	有		样品 2: 油滴颗粒的大小为 713nm
33		有	有	有		样品 3: 油滴颗粒的大小为 768nm
33		有	--	--		乳化结束; 开始加热到 85 ℃ 并在 整个加工过程中保持稳定的搅拌
110	85	有	--	--		加藻酸钠溶液 ( 75 ℃ )
115	83	有	--	--		混合 15 分钟
130	82	有	--	--		加氯化钙溶液 ( 75 ℃ )
132	85	有	--	--		加 HPMC 6 cps 溶液 ( 75 ℃ )
145	85	有	--	--		开始冷却
165	82	有	--	--		在室温下混合
195	22	有	--	--		加热到 75 ℃
245	75	有	--	--		测定稠度: 4300cP ( 19 ℃ )
255	73	有	--	--	21	加水调节稠度到 1000cP

使用在空气中操作的一台 NIRO 喷雾干燥器 ( 由 Niro, Inc. 生产的 ) 把上述维生素 E 醋酸酯喷雾干燥。

### 实施例 2

使用羟丙基甲基纤维素作第一聚合物和羟丙基甲基纤维素作第二聚合物制备的高效力的维生素 E 醋酸酯

组 分	配 方					
	85 % E	80%E	75%E	70%E	65%E	50%E
维生素 E 醋酸酯	85	80	75	70	65	50
Methocel <sup>R</sup> E15LV	10.0	13.4	16.7	20	23.4	33.4
HPMCP 级的 HP-55S <sup>*</sup>	5.0	6.6	8.3	10	11.6	16.4

注：各配方中使用平均 2 % 的维生素 E 醋酸酯。

\*HPMCP (级) HP-55S 是指特殊级别的羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)。为了溶解 HPMCP，每克 HPMCP 使用 4.5ml 的 0.5N NaOH。一旦 HPMCP 在碱溶液中完全溶解，就加水把溶液调节到 15 % 固体含量。

#### 步骤

1. 在一只 100 升的容器中如下制备 HPMCP HP-55S 水溶液 (15 % 按重量计)：

15%HPMCP HP 55S 水溶液的制备				
时 间 (分钟)	温 度 (℃)	搅 拌 器	用 量	注 释
0	16	有	14.94 l	把水加入容器
5	15	有	300 g	缓慢加入氢氧化钠
10	16	有		加料结束
15		有	3.32kg	搅拌下向上述溶液中加入 HPMCP HP 55S 粉末
35	14	有		加完后，开始加热到 70 ℃
215	65	有	3.57 l	加热水 (70 ℃)
				搅拌该溶液直到使用为止

2. 如实施例 1 制备 Methocel<sup>R</sup> E15LV 水溶液 (10 %)。

3. 按照上述配方向 Methocel<sup>R</sup> 溶液中加入维生素 E 醋酸酯，并如实施例 1 匀化该混合物得到一种乳液。

- 4.把所得到的乳浊液加热到大约 80 - 90 ℃, 同时用一台锚式搅拌器将其缓慢 ( 200rpm ) 混合。
- 5.然后, 加入一定量的温热的 ( 70 ℃ ) 15 % HPMCP 水溶液。所加的量与上述百分比表中所示的量一致。
- 6.把该混合物的温度保持在 80 ℃ 左右, 并加入 0.1N 的盐酸, 混合, 把 pH 值移至大约 5 ( 大约 4.9-5.2 ) 来实现交联。
- 7.使交联的溶液平衡大约 45 分钟。
- 8.然后在如下所示的条件下把所得到的交联溶液喷雾干燥制成粉末。

维生素 E 醋酸酯的悬浮液的喷雾干燥								
用齿轮泵把该悬浮液从 FRY MA 加工设备 抽到喷雾塔中, 然后用 Niro, Inc. 的旋转雾化器雾化								
时间 (分钟)	设定的 入口温 度(℃)	入口温 度 (℃)	设定的 出口温 度(℃)	出口温 度(℃)	塔内设 定压力 (毫巴)	塔内 压力 (毫巴)	入口的 空气流 速(m <sup>3</sup> /h)	注释
0	180		100		- 5			开始较低*
50	180	181	100	101	- 5	- 3	1500	开始喷雾干燥
60	180	181	100	100	- 5	- 3	1500	
62								喷雾干燥结束

“凝固压力功率”是在干燥器中平衡条件下凝固。相反, “压力功率”是在喷雾过程中干燥器内实际达到的压力。

\*表示从较低的入口温度开始喷雾干燥。这是标准步骤: 在低温下打开喷雾干燥器, 然后逐渐增加入口温度达到适当的出口温度, 并建立一种平衡条件。

### 实施例 3

使用羟丙基甲基纤维素作第一聚合物和鱼明胶,  
麦芽糖糊精、预凝胶化的玉米淀粉、乳酸钙或羟丙基淀粉  
作第二聚合物制备的高效维生素 E 醋酸酯

按照实施例 2 的步骤（用其他第二聚合物取代 HPMCP），如下评估几种不同的第二聚合物：

组 分	鱼明胶 75 % E	麦芽糖糊 精 75 % E	预凝胶玉米淀 粉 75 % E	乳酸钙 75 % E	羟丙基淀 粉 75 % E
维生素 E 醋酸酯	75	75	75	75	75
Methocel <sup>R</sup> E15LV	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7
鱼明胶	8.3	--	--	--	--
Maltrin M180 <sup>1</sup>	--	8.3	--	--	--
预凝胶玉米 ( PreGel ) 淀粉	--	--	8.3	--	--
乳酸钙	--	--	--	8.3	--
羟丙基 ( HP ) 淀粉	--	--	--	--	8.3

<sup>1</sup> 麦芽糖糊精的商标 ( D.E.=18 )。

使用标准试验步骤分析五个第二聚合物提供下列结果：

		鱼明胶	Maltrin M 180	预凝胶 淀粉	乳酸钙	羟丙基 淀粉
流速 ( Agway )	秒/100g	27	23	28	17	39
稠度	g/ml	0.34	0.39	0.33	0.50	0.34
放出的稠度	g/ml	0.39	0.44	0.38	0.56	0.39
湿度	%	1.3	1.0	2.8	0.8	1.0
颜色	W1E313 <sup>2</sup>	37.87	54.26	51.43	53.65	50.10
	Y1E313 <sup>2</sup>	13.22	9.18	9.96	9.12	9.94
静态	所观察到 的	高	中等	低	中等	非常高
游离油 <sup>3</sup>	%	2.4	1.6	2.3	2.9	2.2

<sup>2</sup> W1 和 Y1 分别表示白色系数和黄色系数，并且颜色的测定 E313 是以 the American Society for Testing and Materials ( ASTM ) 所公布的“对白色

和近白色的黄色的不透明物质的系数的标准试验方法”为准；把该标准命名为 E313。

<sup>3</sup> 游离油是指未包裹的维生素 E 醋酸酯的百分比，是如下测定的：

### 测定粉末表面游离油的步骤

#### 制备样品溶液的方法

1. 把 0.250g 的粉末（维生素 E 醋酸酯 75 %）转入一个适当的容器中。
2. 加 43.0g 的轻矿物油（Fisher）。
3. 在机械振摇器上以中等速度振摇 15 分钟。
4. 通过一只 0.45um 的过滤器。
5. 测定滤液在 285nm 处的紫外吸收（abs）来决定样品的 abs（样品）。与已知的标准维生素 E 醋酸酯（std）比较。

#### 制备标准溶液的方法

1. 在一只适当的容器中称量 150mg 的维生素 E 醋酸酯的标准物。
2. 加 86.0g 的轻矿物油。
3. 用机械振摇器以中等速度混合 15 分钟。
4. 取 2.5g 所得到的溶液并转入适当的容器中。
5. 在该容器中向该溶液加入 43.0g 轻矿物油并再振摇 15 分钟。
6. 测定上述溶液在 285nm 处的紫外吸收来决定 abs（std）。

计算：

$$\frac{X(g)/43.0}{0.150/(0.150+86.0) \times 2.5/(2.5+43.0)} = \frac{X(g)}{0.004114}$$

$$X(g) = \frac{\text{abs(样品)} \times 0.004114}{\text{abs(标准物)}}$$

$$\% \text{ 粉末中的游离油 } (\% \text{ 未包裹的维生素 E 醋酸酯}) = \frac{X}{(0.25 \times 0.75)} \times 100$$

### 评价粉末压片的适应性的方法

本发明的粉末可用于生产抗氧化的片剂。为证实在抗氧化片中粉末的适应性和压片性能，使用一台旋转式压片机以 4,000lb 的压力制备片。

用旋转压片机以 4000LB 压力制成抗氧化 片剂中含 75 % 维生素 E 粉末的片剂						
挤出力	lbs	47	40	41	38	43
平均硬度	scu <sup>4</sup>	15	17.1	16.9	12.3	12.9
硬度范围		11.7-16.9	15.6-18.3	15.8-18	11.1-13.6	11.8-13.6
崩解	分钟	15	15	20	14	14
脆性	%	0.03	0.07	0.09	0.08	0.09

<sup>4</sup>scu 表示 Strong-Cobb 的单位，用 Strong-Cobb 片硬度试验仪能测得（例如参见由 Leon Lachman, Herbert A. Lieberman 和 Joseph L. Kang 所编辑的《工业制药的理论和实践》，第三版，Lea & Febiger, Philadelphia 1986, 第 297 - 299 页，以及 Remington 的《制药科学》，第 18 版，Mack Publishing Company, Pennsylvania, 第 1639 页）。

使用下面抗氧化剂配方可得到上述结果：

抗氧化剂配方					
使用维生素 E 醋酸酯 75 %、BETATB R7.5% 和维生素 C-90 GLOBAL					
组分	每片所要求的	% 平均	mg/片	%	kg/90kg 每批
Beta Tab R7.5% (β 胡萝卜素 7.5% 微)	6 mg	35	108	11.55	10.395
维生素 C-90 Global	250mg	5	292	31.23	28.107
维生素 E 醋酸酯 75 %	200IU	5	280	29.95	26.955
Micro-Cel C <sup>5</sup> (硅 酸钙)			97	10.37	9.333
Avicel <sup>R</sup> PH 102 (微)			56	5.99	5.373

晶纤维素)					
Polyplasdone XL <sup>6</sup> ( Crospovidone )			97	10.37	9.333
Cab-O-Sil <sup>R</sup> ( 二氧化硅胶体 )			5	0.54	0.486
总量			935	100	90

<sup>5</sup>A 级合成硅酸钙由 Manville Filtration & Minerals 生产。

<sup>6</sup>以细的分散的粉末形式(白色)的 N-乙烯基 - 2 - 吡咯烷酮交联的不溶同聚物, 由 GAF Co.,N.J.,USA 生产。

#### 实施例 4

#### 含有阿拉伯胶的高效维生素 E 醋酸酯配方

组 分	75 % E	80 % E
1. 维生素 E 醋酸酯	75.0*	80.0*
2. Methocel <sup>R</sup> E15LV	15.0	12.0
3. 阿拉伯胶	10.0	8.0
总 量	100.0%	100.0%

\*加额外的 2 % 超额。

#### 步骤

1. 在一只 4 升的烧杯中如下制备阿拉伯胶的水溶液 ( 20 % 按重量计 ) :

20 % 阿拉伯胶溶液的制备				
时间 (分钟)	温度 (℃)	搅拌器	用量	注 释
0	21 ℃	有	2 l	向烧杯中加水
151	39 ℃	有, 缓慢	0.5kg	加阿拉伯胶
175	36 ℃	有, 快速		完成加料
190	37 ℃	有, 快速		开始加热
208	63 ℃	有, 缓慢		
279	71 ℃	--		加到乳液中

- 2.如实施例 1 制备 10 % Methocel<sup>R</sup> E 15LV 的水溶液。
- 3.按照上述配方向 Methocel<sup>R</sup> 溶液加维生素 E 醋酸酯并如实施例 1 把该混合物匀化生成一种乳液。
- 4.在缓慢 ( 200rpm ) 搅拌下把所得到乳液加热到 80 - 90 ℃。
- 5.加入适量的步骤 1 中所得到的 20 % 阿拉伯胶溶液。
- 6.在轻微搅拌下把所得到的混合物再混合 15 分钟同时把温度保持在 70 - 90 ℃。
- 7.在下列条件下喷雾干燥该维生素 E 醋酸酯悬浮液。

维生素 E 醋酸酯的喷雾干燥								
通过齿轮泵将悬浮液从 FRYMA 加工设备中泵压到喷雾塔， 然后用 Niro. Inc 制备的 SH 36 - 105/F15 旋转雾化器进行雾化								
时间 (分钟)	设定的 入口温 度(℃)	入口温 度(℃)	设定的 出口温 度(℃)	出口 温度 (℃)	塔内 设定的压 力 mbar	塔内的 压力 mbar	入口空 气流速 m <sup>3</sup> /h	注释
0	180		100		- 5			启动 较低
50	180	181	100	101	- 5	- 3	1500	开始喷 雾干燥
60	180	181	100	101	- 5	- 3	1500	
62								喷雾干 燥结束

### 实施例 5

使用羟丙基甲基纤维素作第一聚合物和藻酸钠、  
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或阿拉伯胶作第二  
聚合物制备 30 % 维生素 A 的产品

组 分	配方 I	配方 II	配方 III
维生素 A	30.0+2.5*	30.0+2.5*	30.0+2.5*

棕榈酸酯			
丁基化的 羟基苯甲醚 ( BHA )	1.0	1.0	1.0
丁基化的 羟基甲苯 ( BHT )	3.0	3.0	3.0
Methocel <sup>R</sup> E15LV	50.8	42.4	50.8
HPMCP HP- 55S	-	21.1	-
阿拉伯胶	-	-	12.7
藻酸钠	3.4	-	-
氯化钙	1.7	-	-
PHARMACOA - T606	7.6	-	-

注: \*%超额; 所有的余数为百分比.

步骤

配方 I组分

原 料	含量 (%)	重量 ( kg )
维生素 A 棕榈酸酯 1.7MIU/g	32.47	1.30
BHA	1	0.04
BHT	3	0.12
优质 METHOCEL <sup>R</sup> E15LV	50.82	2.03
藻酸钠	3.39	0.136
氯化钙	1.69	0.068
PHARMACOAT606	7.26	0.305

总则

在氮气中使用除气的去离子水制备所有溶液。维生素 A 棕榈酸酯要避免光。

12 % METHOCEL<sup>R</sup>E15LV 水溶液的制备

把 8 升水加热到 85 ℃。缓慢加入 2.03kgMETHOCEL<sup>R</sup> E15LV 粉末同时快速搅拌混合直到得到均匀的悬浮液并充分分散。向该悬浮液中再快速加入 6.89 升冷水并把温度降低到 25 ℃。

5 % 藻酸钠水溶液的制备

在不断搅拌下，把 0.136kg 的藻酸钠粉末加入 2.58 升的冷水中，并把该混合物加热到 80 - 90 ℃。把所得到的溶液保持在 70 ℃直到使用为止。

5 % 氯化钙水溶液的制备

把 0.068kg 的氯化钙溶于 1.29 升水中。在室温下保留该溶液直到使用为止。

12 % PHARMACOAT 606 水溶液的制备

把 0.75 升水加热到 90 ℃。缓慢加入 0.305kgPHARMACOAT 606 粉

末同时快速搅拌混合直到得到均匀的悬浮液。向该悬浮液中再快速加入 1.50 升冷水并把温度降低到 25 ℃。把溶液保持在室温下并轻轻搅拌直到使用为止。

### 乳液/悬浮液的制备

把 0.04kgBHA 和 0.12kgBHT 加入 1.3kg 维生素 A 棕榈酸酯并混合直到形成澄清的溶液为止。把所得到的溶液加入 METHOCEL<sup>R</sup> E15LV 的溶液中并用胶体磨乳化 30 分钟。用一台 MALVERN 大小自动测定仪 2C 所测得的油滴大小为 757nm。然后，把该乳液加热到 75 ℃同时用锚式搅拌杆缓慢（200rpm）混合形成悬浮液。向该悬浮液加入 70 ℃的藻酸钠溶液并把该混合物搅拌 15 分钟。然后，加入氯化钙溶液并冷却该混合物。在室温下加入 PHARMACOAT 溶液并把全部混合物混合 10 分钟。然后，把混合物加热到 65 ℃同时用锚式搅拌杆缓慢混合。该悬浮液具有 11,400cP/65 ℃的稠度。然后把该悬浮液用 2 升热水稀释来调节稠度到 2,500cP/65 ℃。

### 喷雾干燥

参见下文（下文实施例 6 中所给出的图 6 - 9 显示喷雾干燥的结果）。

### 配方 II

#### 组分

原 料	含量 (%)	重量 ( kg )
维生素 A 棕榈酸酯 1.7MIU/g	32.47	1.46
BHA	1	0.045
BHT	3	0.135
优质 METHOCEL <sup>R</sup> E15LV	42.44	1.91
HPMCP HP-55S	21.09	0.95

### 总则

所有溶液都是在氮气中使用除气的去离子水制备的。维生素 A 棕榈酸

酯要避免光。

### 12 % METHOCEL<sup>R</sup> E15LV 水溶液的制备

把 8 升水加热到 85 ℃。缓慢加入 2.03kgMETHOCEL<sup>R</sup> E15LV 粉末同时快速搅拌混合直到得到均匀的悬浮液并充分分散。向该悬浮液中再快速加入 6.89 升冷水并把温度降低到 25 ℃。

### 15 % HPMCP 水溶液的制备

在不断搅拌下，把 0.95kg 的 HPMCP 粉末加入 4.28 升 0.5N 的 NaOH 中，并把该混合物加热到 70 ℃。在粉末完全溶解之后加入 1.1 升 70 ℃ 的热水。把该溶液保持在 70 ℃ 直到使用为止。

### 乳液/悬浮液的制备

把 0.045kgBHA 和 0.135kgBHT 加入 1.46kg 维生素 A 棕榈酸酯并混合直到形成澄清的溶液为止。把该溶液加入的 METHOCEL<sup>R</sup> E15LV 溶液中并用胶体磨乳化 30 分钟。用一台颗粒大小分析仪（由 Malvern Instruments,Inc.所生产的 MALVERN 大小自动测定仪 2C）所测得的油滴大小为 888nm。然后，把该乳浊液加热到 75 ℃ 同时用锚式搅拌杆缓慢（200rpm）混合形成悬浮液。向该悬浮液加入 70 ℃ 的 HPMCP 溶液并用锚式搅拌器把该混合物连续搅拌。用 0.5 升 1N 的 NaOH 把 pH 调到 6.9（之前的 pH 值 5.28）。所得到的溶液具有 500cP/70 ℃ 的稠度。

### 喷雾干燥

参见下文。

## 配方 III

### 组分

原 料	含量 (%)	重量 ( kg )
维生素 A 棕榈酸酯 1.7MIU/g	32.47	1.46
BHA	1	0.045
BHT	3	0.135
优质 METHOCEL <sup>R</sup> E15LV	50.82	2.29

阿拉伯胶	12.7	0.58
------	------	------

### 总则

所有溶液都是在氮气中使用除气的去离子水制备的。维生素 A 棕榈酸酯要避免光。

### 10 % METHOCEL<sup>R</sup>E15LV 水溶液的制备

把 6.2 升水加热到 85 ℃。缓慢加入 2.29kgMETHOCEL<sup>R</sup> E15LV 粉末同时快速搅拌混合直到得到均匀的悬浮液。向该悬浮液中再快速加入 14.41 升冷水并把温度降低到 25 ℃。

### 20 % 阿拉伯胶水溶液的制备

把 0.58kg 的阿拉伯胶粉末加入 2.32 升冷水中，并把该溶液加热到 70 ℃并保持在 70 ℃直到使用为止。

### 乳浊液/悬浮液的制备

把 0.045kgBHA 和 0.135kgBHT 加入 1.46kg 维生素 A 棕榈酸酯并混合直到形成澄清的溶液为止。把该溶液加入的 METHOCEL<sup>R</sup> E15LV 溶液中并用胶体磨乳化 30 分钟。用一台 MALVERN 大小自动测定仪 2C 所测得的油滴大小为 854nm。然后，把该乳浊液加热到 75 ℃同时用锚式搅拌杆混合形成悬浮液。向该悬浮液加入 70 ℃的阿拉伯胶溶液并用锚式搅拌器搅拌该混合物。用 40 毫升 0.5N 的 NaOH 把 pH 调到 7.2(之前的 pH 值 6.37)。所得到的溶液具有 1060cP/70 ℃的稠度。

### 喷雾干燥

参见下文。

### 配方 I,II 和 III 的喷雾干燥条件

配方	送料温度 (℃)	稠度 (cP)	pH	入口空气温度 (℃)	出口空气温度 (℃)	入口空气流速 m <sup>3</sup> /h	轮速 (rpm)
I	65	2,500/65 ℃	-	165	100	1,500	8,500
II	70	500/70 ℃	6.9	165	100	1,500	8,500
III	70	1,060/70 ℃	7.2	160	100	1,500	8,500

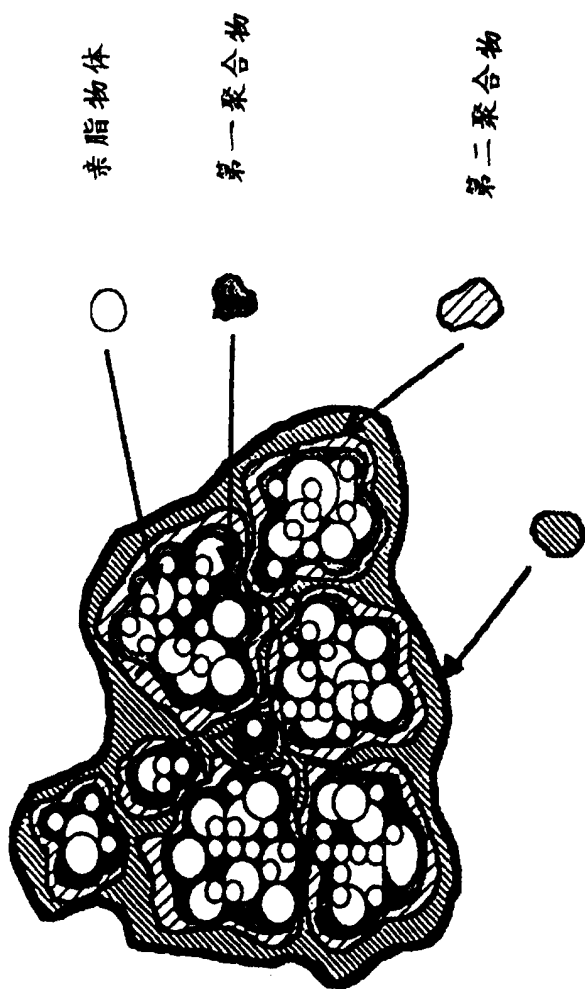
在各试管中加 2 % 硅酸 (FK320 DS 型)。塔内压力一般是 -4mbar 左右。

#### 实施例 6

下列图详细说明了本发明的组合物，其中电子扫描显微照片 (SEM) 的图象 (图 2 - 9) 是由括号中给出的放大倍数造成的 [X=倍数(放大)]。

#### 图的简要描述

- 图 1 - 本发明一个方案中所形成的粉末/微珠的多层微胶囊结构详细说明。
- 图 2 - 维生素 E 粉末的电子扫描显微照片 (SEM) (100 ×)。
- 图 3 - 维生素 E 粉末的电子扫描显微照片 (200 ×)。
- 图 4 - 维生素 E 粉末截面的电子扫描显微照片 (100 ×)。
- 图 5 - 维生素 E 粉末截面的电子扫描显微照片 (500 ×)。
- 图 6 - 维生素 A 棕榈酸酯的电子扫描显微照片 (50 ×)。
- 图 7 - 维生素 A 棕榈酸酯的电子扫描显微照片 (200 ×)。
- 图 8 - 维生素 A 棕榈酸酯截面的电子扫描显微照片 (300 ×)。
- 图 9 - 维生素 A 棕榈酸酯截面的电子扫描显微照片 (500 ×)。



第三聚合物

图一

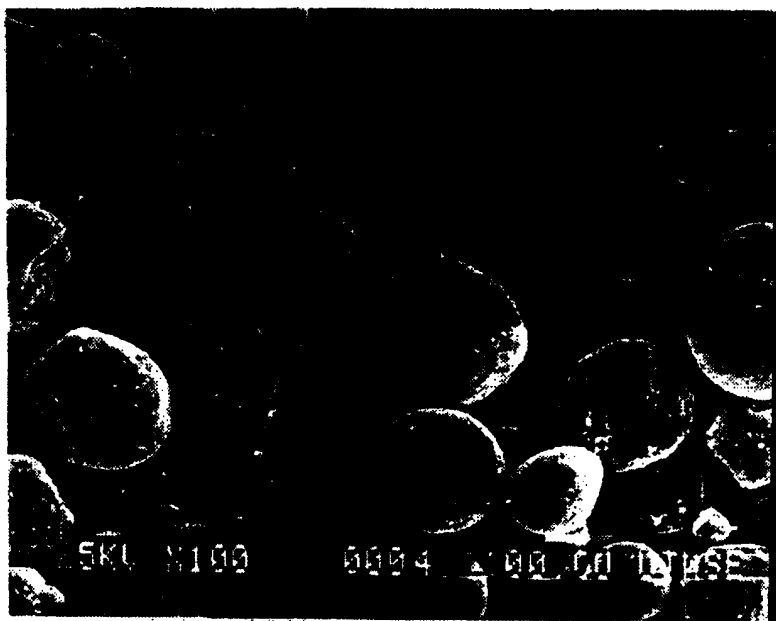


图 2



图 3

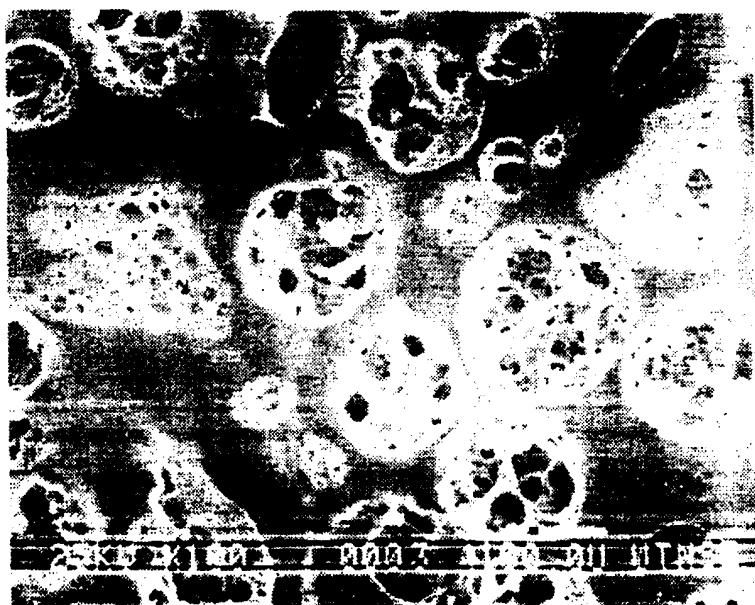


图 4

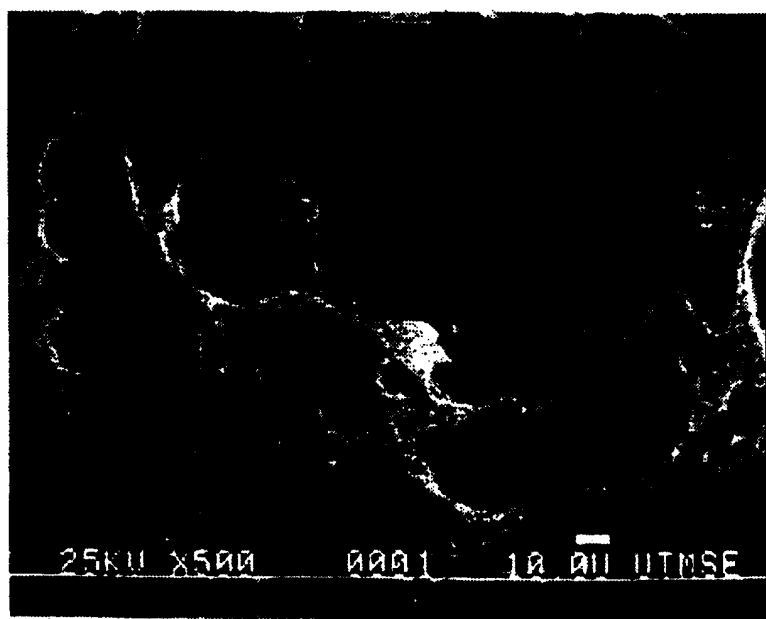


图 5

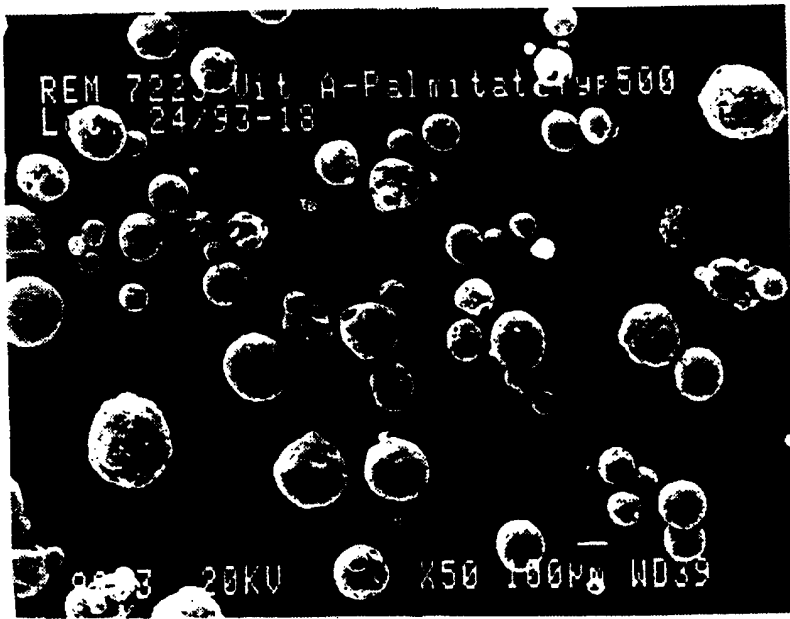


图 6



图 7

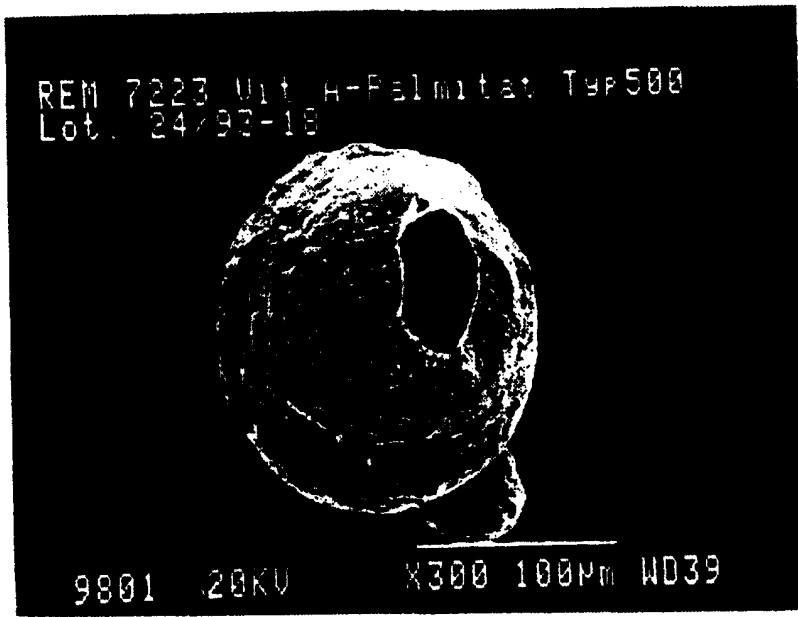


图 8



图 9