



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102802436 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 28

(21) 申请号 201180014645. 5 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2011. 03. 28 *A23L 1/00* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A23L 1/22* (2006. 01)
61/318, 529 2010. 03. 29 US *A61K 8/11* (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61K 9/14* (2006. 01)
2012. 09. 19
(86) PCT申请的申请数据
PCT/IB2011/051294 2011. 03. 28
(87) PCT申请的公布数据
W02011/121515 EN 2011. 10. 06
(71) 申请人 弗门尼舍有限公司
地址 瑞士日内瓦
(72) 发明人 C·M·格雷格森 R·H·斯基夫
F·M·特廖洛
(74) 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所
11216
代理人 刘激扬

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

喷雾干燥的晶体活性成分

(57) 摘要

一种制备喷雾干燥产品以改善活性成分的溶解速率的方法, 该方法包含步骤:(i) 将晶体活性成分、淀粉衍生物、第二载体材料和非强制选择的黄原胶混合以形成该活性成分的混悬液、分散液或溶液, 所述晶体活性成分于 25°C 在未搅拌的水中的溶解速率为使该活性成分浓度达到 14ppm 的时间大于 15 分钟, (ii) 在至少 4000psig(2.758x 10⁷Pa) 的压力下均质化该混合物, 以及 (iii) 喷雾干燥该均质化的混合物, 与未封装的活性成分相比, 该喷雾干燥的活性成分在水中具有提高的溶解速率。

1. 一种制备喷雾干燥产品以改善活性成分的溶解速率的方法,该方法包含步骤:
 - (i) 将晶体活性成分、淀粉衍生物、第二载体材料和非强制选择的黄原胶混合以形成该活性成分的混悬液、分散液或溶液,所述晶体活性成分于 25℃在未搅拌的水中的溶解速率为使该活性成分浓度达到 14ppm 的时间大于 15 分钟,
 - (ii) 在至少 4000psig(2.758×10^7 Pa) 的压力下均质化该混合物,以及
 - (iii) 喷雾干燥该均质化的混合物,与未封装的活性成分相比,该喷雾干燥的活性成分在水中具有提高的溶解速率。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中淀粉衍生物的量基于喷雾干燥颗粒的总重量为 7~25 重量%。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中黄原胶的量基于喷雾干燥前混合物的总重量为 0.3~0.6 重量%。
4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中活性成分的量基于喷雾干燥前混合物的总重量为 3~25 重量%。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述的均质化步骤为在均质机中进行了两道或多道均质工序。
6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述的淀粉衍生物包含烯基琥珀酸淀粉,优选辛烯基琥珀酸淀粉;理想的辛烯基琥珀酸淀粉的取代度不大于 0.03,更优选不大于 0.02。
7. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述的烯基琥珀酸淀粉是辛烯基琥珀酸淀粉。
8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述辛烯基琥珀酸淀粉的取代度不大于 0.03。
9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述第二载体材料包含平均右旋糖当量为 5~25 的麦芽糖糊精。
10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述的均质化步骤(ii) 通过两道完整的均质工序实现。
11. 根据权利要求 1 所述的方法,其中淀粉衍生物的量基于喷雾干燥前混合物的总重量为 7~25 重量%。
12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中第二载体材料的量基于喷雾干燥前混合物的总重量为 60~80 重量%。
13. 由权利要求 1 所述的方法制备得到的喷雾干燥颗粒。

喷雾干燥的晶体活性成分

技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含晶体活性成分的产品的方法,所述产品在水中具有良好的溶解动力学。本发明还涉及由该方法制造的产品。

背景技术

[0002] 许多潜在有用的活性材料都不溶于水或者至多只是微溶于水。这严重地限制了它们的用途或者需要将它们与溶剂一起组合使用,而这些溶剂通常比水的价格更加昂贵并且可能具有生理不兼容性或具有环境负面影响。

[0003] 此外,许多应用场合都希望所述活性物质能够在水介质中迅速溶解。例如,粉状饮料用水稀释并立即食用,因此其需要所有的成分迅速地溶解以便该饮料具有均衡的风味。从而,有必要确保活性成分充分迅速地溶解。

[0004] 已经采用各种方法以提高难溶材料的溶解性。在出版物(“Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs”,Pinnamaneni S.,Das N. G.,Das S. K.,Pharmazie, 2002, 57, 291~300)中给出了这些方法的综述。此类方法包括降低颗粒大小、改变结晶状态、分散于载体中、表面活性剂的络合和增溶。

[0005] 另一篇综述(“Improvement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble salicylic acid by a spray-drying technique”Kawashima Y, Saito M, Takenaka H, J. Pharm. Pharmacol. 1975, 27, 1-5)公开了将分散有水杨酸的阿拉伯胶(acacia)溶液喷雾干燥,据说其能够使得产品的溶解性提高多达 50%,原因不仅在于阿拉伯胶的浓度,还在于喷雾干燥产品中无定形材料的量。该喷雾干燥产品的溶解速率也被报告为几乎是瞬间的,为原粉速率约 60 倍那样快。据说这是由于该喷雾干燥材料的润湿性得到了极大的改善。

[0006] 但是,对于特定的晶体活性成分来说,润湿性的增加未必能充分地改善其溶解动力学。

[0007] WO-A-2008/006712(联合利华公司(Unilever))公开了一种水溶性相反的(contra-soluble)纳米分散体的制备方法,其将至多微溶的材料分散于可溶的载体材料中,包含步骤:

[0008] (i) 提供由下述成分组成的单相混合物:(a) 溶剂,或可互溶溶剂的混合物,(b) 至少一种可溶于溶剂(a)的载体材料,该载体材料与有效载荷材料(c)也是水溶性相反的并在室温(ambient temperature)下为固体,(c)至少一种可溶于溶剂(a)的有效载荷材料,以及

[0009] (ii) 干燥该混合物以去除溶剂(a),从而获得固体形式的载体材料(b),其中有效载荷(c)分散为纳米粒子。干燥通常地是由喷雾干燥来进行的。

[0010] 尽管如此,仍然强烈需要提供一种改善溶解动力学的简单方法。

[0011] 本发明旨在解决一个或多个上述问题和/或提供一个或多个上述效益。

发明内容

[0012] 因此,本发明提供一种制备喷雾干燥产品以改善活性成分的溶解速率的方法,该方法包含步骤:

[0013] (i) 将晶体活性成分、淀粉衍生物、第二载体材料和非强制选择的黄原胶(xanthan gum)混合以形成该活性成分的混悬液、分散液或溶液,所述晶体活性成分于 25°C 在未搅拌的水中的溶解速率为使该活性成分浓度达到 14ppm 的时间大于 15 分钟,

[0014] (ii) 在至少 4000psig(2.758×10^7 Pa) 的压力下均质化该混合物,以及

[0015] (iii) 喷雾干燥该均质化的混合物,

[0016] 与未封装的活性成分相比,该喷雾干燥的活性成分在水中具有提高的溶解速率。

[0017] 本发明还提供由上述方法制备的喷雾干燥颗粒。

具体实施方式

[0018] 本发明涉及一种能够显著改善晶体活性成分的溶解动力学的方法。

[0019] 本发明基于确定的组分(例如化合物或成分)与确定的加工条件的组合。

[0020] 第一重要组分是淀粉衍生物。“淀粉衍生物”是指化学改性淀粉,更优选疏水改性淀粉,甚至更优选烯基琥珀酸淀粉(alkenyl-succinated starch)。

[0021] 烯基琥珀酸淀粉优选具有 0.001~0.9 的取代度。取代度是指每葡萄糖单元的烯基琥珀酸官能团数。从而,0.001 取代度是指每 1000 葡萄糖单元含有 1 个烯基琥珀酸官能团。取代度更优选 0.005~0.3,最优选 0.01~0.1,例如 0.015~0.05。

[0022] 烯基琥珀酸淀粉优选 C3~C14 烯基琥珀酸淀粉,更优选 C4~C12,最优选 C5~C10,例如 C7~C9。

[0023] 最优选的烯基琥珀酸淀粉是辛烯基琥珀酸淀粉。理想的辛烯基琥珀酸淀粉具有不大于 0.03 的取代度,更优选不大于 0.02。

[0024] 已经发现,基于喷雾干燥前混合物的总重量,当淀粉衍生物的量 7~25 重量%、更优选 7~20 重量%时,该喷雾干燥的活性成分的溶解动力学得到了显著的改善。低于 7% 的水平时,喷雾干燥的活性成分的溶解速率几乎未提高。相反,当大于 25% 时,所述溶解速率受到了严重的不利影响。为了不受理论所约束,人们认为溶解速率的降低是由于过量的淀粉衍生物不溶于水所造成的。

[0025] 另一重要组分是第二载体材料。该第二载体材料优选糖类(carbohydrate)。例如,该第二载体材料可包含单糖、双糖、三糖、低聚糖、多聚糖或它们的混合物。

[0026] 适合的单糖包括:D- 芹菜糖、L- 阿拉伯糖、2- 脱氧-D- 核糖、D- 来苏糖、2-0- 甲基-D- 木糖、D- 核糖、D- 木糖,它们都是戊糖;和己糖,例如 L- 果糖、L- 半乳糖、D- 半乳糖、D- 葡萄糖、D- 甘露糖、L- 鼠李糖、L- 甘露糖;以及这些糖的两种或更多种的混合物。

[0027] 单糖或双糖可以被还原成相应的醇,例如木糖醇、山梨醇、D- 甘露醇和/或麦芽糖醇。类似地,例如氧化成醛糖酸(aldonic acids)、糖二酸(dicaroxycyclic acids)或糖醛酸(uronic acids),与酸、碱或氨基化合物反应可生成许多其它化合物例如异麦芽酚,可以包含本发明的第二载体材料。

[0028] 适合的低聚糖是由 3~10 个单糖单元组成的分子,例如麦芽戊糖、果糖低聚糖和/或半乳糖低聚糖。

[0029] 优选地,第二载体材料包含麦芽糖糊精,最优选地具有的平均右旋糖当量为 5~25,优选 6~20,更优选 10~19。

[0030] 在一个优选的实施方式中,第二载体材料的量基于喷雾干燥前的混合物的总重量为 40~80 重量%,更优选 60~80 重量%。

[0031] 非强制选择但优选的组分是黄原胶。黄原胶是一种用作食品添加剂和流变改性剂的多聚糖。其是由黑腐菌 (*Xanthomonas campestris bacterium*) 发酵葡萄糖或蔗糖来生产的。

[0032] 黄原胶优选地作为加工助剂添加以在喷雾干燥前保持不溶的晶体固体悬浮于溶液中。

[0033] 已经发现为保持足够的悬浮性,黄原胶的最佳用量基于喷雾干燥前混合物的总重量为 0.3~0.6 重量%。当用量低于 0.3% 时,可以注意到不溶固体不能保持悬浮于稀浆中。反之,当用量高于 0.6% 时,稀浆的粘度太高,这会均质化步骤带来不利影响。

[0034] 被封装的活性成分优选如下化合物,其于 25°C 在未搅拌的水中的溶解速率为使浓度达到 14ppm 的时间大于 15 分钟。为了本发明的目的,“溶解速率”是根据下述实施例中设定的方法来测量的。

[0035] 活性成分是晶体。“晶体”是指所述活性成分形成了三维长程有序的结构。结晶度可以使用本领域公知的技术进行测定,例如粉末 X-射线衍射 (PXRD) 晶体照相术、固态 NMR、或热技术如差示扫描量热法 (DSC)。

[0036] 活性成分也可以是“微溶于水的有机活性剂”。此类成分通常是在 20°C 水中的溶解度低于 5 重量%,优选低于 1 重量%,更优选低于 0.1 重量%,甚至更优选低于 0.01 重量%。

[0037] 适合的活性成分包括那些用于食品、药品和化妆品应用中的成分。非限制性列举的实例包括:源自天然及合成的化合物和混合物的香精和香料材料如天芥菜精、2-乙氧基萘 (bromelia)、(5RS,6RS)-2,6,10,10-四甲基-1-氧杂螺-[4,5]癸-6-基乙酸酯、对甲氧基苯乙酮、甲基水杨醛 (methylsalicylique aldehyde)、对乙基苯酚、苯酚、水杨酸苯乙酯、薄荷醇、环己甲酰胺、藜芦醛、二甲酚、十二烷酸、百里酚、胡椒醇醋酸酯 (heliotropyl acetate)、甲氧基苯甲酸甲酯、甲基萘基酮、肉豆蔻酸、棕榈酸、二甲基苯酚、二甲基丙烯酸、香豆素、甲基环戊烯醇酮、7-甲基香豆素、乙酸苯酯、乙酰基吡嗪、苯乙酸、乙酸异丁子香酚酯、覆盆子酮、柚皮苷、丙烯基乙基愈创木酚 (propenyl guaethol)、四甲基吡嗪、乙酰基甲基甲醇、3-羟基-2-乙基-4-吡喃酮、苹果酸、间苯二酚、苯甲酸、肉桂酸、苏门答腊安息香 (benjoin Sumatra)、暹罗安息香 (benjoin siam)、柠檬酸、酒石酸、樟脑、水合氯化奎宁、抗坏血酸、冰片、谷氨酸、5-甲基喹啉和麦精;脂溶性维生素例如维生素 A 和衍生物、维生素 D₂、维生素 D₃、天然或合成的 α -、 β -、 γ -或 δ -生育酚,优选天然或合成的 α -生育酚、和生育三烯酚和生育酚 C₁~C₂₀ 羧酸酯;不溶于水或微溶于水的有机 UV 筛选物质,例如来自三嗪类、苯胺类、二苯酮类、三唑类、肉桂酰胺类和磺化苯并咪唑类的化合物;多不饱和脂肪酸类,例如花生四烯酸、二十碳五烯酸或二十二碳六烯酸;食品着色剂类,例如姜黄素、洋红或叶绿素;类胡萝卜素类,例如 β -胡萝卜素和番茄素;和叶黄素类,例如黄体素、还原虾红素、玉米黄质、辣椒红、辣椒玉红素、隐黄素、桔黄素、角黄素、胭脂树素、 β -apo-4-胡萝卜素醛、 β -apo-8-胡萝卜素醛和 β -apo-8-胡萝卜素酸乙酯 (apo:脱辅基)。但是应用的技术领域并不重要。

[0038] 基于喷雾干燥颗粒的总重量,优选活性成分的量 $15\sim 25$ 重量%。

[0039] 生产本发明的喷雾干燥颗粒的适合方法包括第一步:形成所述淀粉和第二载体材料的分散液、混悬液或溶液。这可以通过将各组分与水(优选温度为 $60\sim 80^{\circ}\text{C}$ 的热水)简单混合来进行。单独地,在适当溶剂例如丙二醇中制备活性成分的分散液或溶液。然后将上述两种溶液进行混合。

[0040] 根据确定的工艺参数将得到的混合物均质化以提供具有优良溶解动力学的产品。

[0041] 重要地,喷雾干燥颗粒是通过下述方法来制备的,该方法的均质化步骤是在喷雾干燥步骤之前在最小压力为 4000psig 、更优选 5000psig 或更高、最优选 5500psig 或更高的压力下进行。

[0042] 所述均质化步骤优选地在标准均质机中经过两道或多道完整的均质工序。两段均质机适合该目的。

[0043] 均质化后,将混合物进行喷雾干燥。喷雾干燥优选只用喷嘴雾化实施。喷雾压力优选约 $1500\sim 2500\text{psig}$ 。入口温度优选 $180\sim 200^{\circ}\text{C}$ 。出口温度优选 $70\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

[0044] 然后通过任何标准方法收集喷雾干燥颗粒。非强制选择且优选地将它们过筛(例如 20 目筛)以获得更加均匀的颗粒大小。

[0045] 与未封装的活性成分的溶解速率相比,喷雾干燥颗粒使得活性成分在 0.05% 的柠檬酸水溶液中的溶解速率得以显著地提高。另外,与未封装的活性成分的溶解速率相比,大部分喷雾干燥颗粒都提高了活性成分在水中的溶解速率。

[0046] 例如,喷雾干燥颗粒于 25°C 在 0.05% 柠檬酸水溶液中的溶解速率优选使活性成分的浓度为 14ppm 的时间少于 15 分钟,更优选少于 10 分钟,甚至更优选少于 4 分钟,最优选少于 2 分钟。

[0047] 实施例

[0048] 现在将参照下述实施例来说明本发明。可以理解的是实施例作为本发明的例证且本发明的范围并不限于这些实施例。

[0049] 本发明的样品用数字表示,对比实施例的样品用字母表示。

[0050] 在实施例中,更一般地为了本发明的目的,喷雾干燥的活性成分的溶解动力学的计算如下进行。

[0051] 使用包含 D_2Lite 氙-钨灯源、TR 600-10传输探头(10mm 径长端部)和S2000分光计(World Precision Instruments/Ocean Optics)的光纤光谱仪进行检测。用Ocean Optics software 00IBase32记录数据。采集速率为每秒测量一次。

[0052] 首先在适当的溶剂(水或柠檬酸水溶液)中测量完全溶解的活性物的光谱,以找出用于测量的合适波长。每次实验使用适量的喷雾干燥粉末以获得相当于 14ppm 标称浓度的活性成分。选择 324nm 的 λ_{max} 为信号波长。检测活性成分没有吸收的第二波长(400nm)用于校正由颗粒、浊度等导致的基线信号变化。

[0053] 在称量纸上称量喷雾干燥的粉末,并将其迅速地倒入溶解容器中(Distek 2100B, 1 升烧瓶,用水浴保持在 25°C),所述溶解容器中含有作为溶剂的去离子水以进行第一组实验、含有溶解有 500ppm 柠檬酸的去离子水以进行第二组实验。用搅拌器以 200rpm 搅拌内容物。以吸光度对 $\log(\text{时间})$ 作图,进行实验直至图上的吸光度不再明显增加时为止。将各数据点的吸光度除以最大吸光度使结果归一化。找出归一化吸光度达到 0.95 的时间以

量化溶解动力学。这些数值相当于活性成分溶解了 95%。

[0054] 用相同的方法计算单独的活性成分的溶解速率。

[0055] 实施例 1

[0056] 喷雾干燥颗粒的制备

[0057] 如下制备了表 1 所述的组合物。将黄原胶、麦芽糖糊精和淀粉加入到已经预热至 70°C 的水中，搅拌直至完全溶解。单独地，将活性成分添加到丙二醇溶液中搅拌 30 分钟。然后将上述两种混合物混合并继续再搅拌 30 分钟。

[0058] 然后将混合物转移至高压均质机中，在下表给出的压力下进行两道均质化作用。然后在标准条件（入口温度为 171°C 且出口温度为 82°C）下喷雾干燥该均质化的产品。收集产生的喷雾干燥颗粒，为黄色粉末。所有含量都是重量份。

[0059] 表 1

样品	PG (1)	黄原胶 (2)	麦芽糖糊精 18DE(3)	活性成分 (4)	淀粉衍生物 (5)	水	均质压力(psig)	
							1 st 道	2 nd 道
1	4.48	0.4	71.46	15.7	7.96	158	5800	5800
2	4.48	0.4	71.46	15.7	7.96	158	5800	5800
3	4.48	0.4	75.71	11	8.41	158	5800	5800
[0060] 4	4.48	0.4	75.71	11	8.41	158	5800	5800
5	4.48	0.4	57.42	15.7	22	158	5800	5800
6	4.48	0.4	53.12	20	22	158	5800	5800
7	4.48	0.4	67.61	20	7.51	158	5800	5800
8	4.48	0.4	53.12	20	22	158	4000	4000
9	4.48	0.4	45.12	20	30	158	4000	4000

[0061] (1) 丙二醇

[0062] (2) 来自 Firmenich, 批号 946867

[0063] (3) Glucidex 19D, 来自 Roquette Frères

[0064] (4) 难溶的晶体口味改变活性成分, 来自 Firmenich, 批号 983950

[0065] (5) Capsul, 来自 National Starch

[0066] 然后将样品溶于水或柠檬酸水溶液, 如下所述获得含有 14ppm 活性成分的溶液。

[0067] 表 2

[0068]

样品	每升溶液添加的克数 (提供 14ppm 的活性成分)
1	0.089
2	0.089
3	0.127
4	0.127
5	0.089
6	0.07
7	0.07
8	0.07
9	0.07

[0069] 然后根据上述方法评估各样品的溶解速率。下表给出了溶解 95% 的结果：

[0070] 表 3

[0071]

样品	水中(秒)				平均值
	试验 1	试验 2	试验 3	试验 4	
1	925	853	-	-	889
2	749	665	-	-	707
3	573	599	-	-	586
4	479	556	-	-	518
5	1162	1300	-	-	1231
6	721	818	802	622	741
7	762	1310	-	-	1036
8	1334	1184	1148	1215	1220
9	2071	2188	-	-	2130

[0072] 表 4

[0073]

样品	0.05%柠檬酸水溶液中(秒)				
	试验 1	试验 2	试验 3	试验 4	平均值
1	230	-	-	-	230
2	228	-	-	-	228
3	78	-	-	-	78
4	113	-	-	-	113
5	154	-	-	-	154
6	113	165	130	-	136
7	111	-	-	-	111
8	193	144	228	311	219
9	220	323	-	-	272

[0074] 单独的活性成分于 25℃ 水中的溶解速率为 1106 秒，在 0.05% 柠檬酸水溶液中的溶解速率为 437 秒。从而，在将喷雾干燥的活性成分溶解于稀释柠檬酸水溶液的所有情况中以及在将其溶解于水的大部分情况中，包含活性成分的喷雾干燥体系都显示出了显著改善的溶解动力学。