



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113332257 B

(45) 授权公告日 2023.05.05

(21) 申请号 202110721182.1

(22) 申请日 2021.06.28

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113332257 A

(43) 申请公布日 2021.09.03

(73) 专利权人 仙乐健康科技股份有限公司

地址 515041 广东省汕头市泰山路83号

(72) 发明人 李绪发 陈洁伟

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 张文辉

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A23P 10/30 (2016.01)

(56) 对比文件

JP 2010180159 A, 2010.08.19

JP 2017114790 A, 2017.06.29

审查员 王晶晶

权利要求书2页 说明书14页

(54) 发明名称

软胶囊囊壳和软胶囊

(57) 摘要

本发明涉及软胶囊囊壳和软胶囊。本发明提供了软胶囊囊壳,其由成膜组合物制备,所述成膜组合物包含2wt%-5wt%第一胶凝剂、10wt%-35wt%增塑剂、18wt%-35wt%易糊化淀粉、4wt%-17wt%颗粒淀粉和35wt%-55wt%水,其中第一胶凝剂是结冷胶,该结冷胶具有 $5.0 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^6$ g/mol的重均分子量和/或1.0~6.0的分子量分布系数。本发明提供的成膜组合物具有良好的成膜机械强度、韧性和粘性,压制成软胶囊时缝合良好、可在介质水中和模拟胃液中崩解。该成膜组合物不包含动物来源成分,可应用于医药、食品、化妆品等领域胶囊产品,适合于世界各族人群食用。

1. 软胶囊囊壳,其由成膜组合物制备,所述成膜组合物由2wt%-5wt%结冷胶、10wt%-35wt%增塑剂、18wt%-35 wt%易糊化淀粉、4 wt%-17wt%颗粒淀粉和35wt%-55wt%水组成,其中成膜组合物的结冷胶具有 $5.0 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^6$ g/mol的重均分子量和1.0~6.0的分子量分布系数,软胶囊囊壳中淀粉颗粒含量为9wt%-40wt%,所述淀粉颗粒是平均粒径大小 $\geq 10\mu\text{m}$ 的淀粉颗粒;所述软胶囊囊壳是胃部崩解的软胶囊囊壳;

易糊化淀粉选自羟丙基淀粉、蜡质玉米淀粉、木薯淀粉、氧化淀粉、氧化羟丙基淀粉、糊精、或麦芽糊精中的一种或组合;且

颗粒淀粉选自羟丙基二淀粉磷酸酯、豌豆淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、酸处理淀粉、醋酸酯淀粉、淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、预胶化淀粉、乙酰化二淀粉己二酸酯或乙酰化氧化淀粉中的一种或组合;

其中结冷胶与淀粉总量的重量比为0.05~0.2。

2. 权利要求1的软胶囊囊壳,其中结冷胶具有 $5.5 \times 10^5 \sim 6.6 \times 10^6$ g/mol重均分子量和1.0~4.0的分子量分布系数。

3. 权利要求2的软胶囊囊壳,其中结冷胶具有 $5.5 \times 10^5 \sim 4.7 \times 10^6$ g/mol的重均分子量。

4. 权利要求1的软胶囊囊壳,其中结冷胶与淀粉总量的重量比为0.09-0.2。

5. 权利要求1-4中任一项的软胶囊囊壳,其中结冷胶的含量是2.5wt%-5wt%。

6. 权利要求1-4中任一项的软胶囊囊壳,其中增塑剂的含量是15wt%~25wt%。

7. 权利要求1-4中任一项的软胶囊囊壳,其中增塑剂选自甘油、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、结晶果糖、海藻糖或葡萄糖中的一种或组合。

8. 权利要求1-4中任一项的软胶囊囊壳,其通过如下的方法制备,所述方法包括a)将结冷胶加入到增塑剂中,搅拌均匀,再加入到水中,并在60~98℃下加热搅拌至结冷胶溶解;b)加入淀粉,并在60~98℃下加热搅拌至淀粉溶解;c)除去气泡即得胶液;和d)压丸和干燥中。

9. 软胶囊囊壳,其由成膜组合物制备,所述成膜组合物由2wt%-5wt%第一胶凝剂、10wt%-35wt%增塑剂、18wt%-35 wt%易糊化淀粉、4 wt%-17wt%颗粒淀粉、0.2wt%-10wt%第二胶凝剂和35wt%-55wt%水组成,其中第一胶凝剂是结冷胶,成膜组合物的结冷胶具有 $5.0 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^6$ g/mol的重均分子量和1.0~6.0的分子量分布系数,软胶囊囊壳中淀粉颗粒含量为9wt%-40wt%,所述淀粉颗粒是平均粒径大小 $\geq 10\mu\text{m}$ 的淀粉颗粒;所述软胶囊囊壳是胃部崩解的软胶囊囊壳;

易糊化淀粉选自羟丙基淀粉、蜡质玉米淀粉、木薯淀粉、氧化淀粉、氧化羟丙基淀粉、糊精、或麦芽糊精中的一种或组合;且

颗粒淀粉选自羟丙基二淀粉磷酸酯、豌豆淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、酸处理淀粉、醋酸酯淀粉、淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、预胶化淀粉、乙酰化二淀粉己二酸酯或乙酰化氧化淀粉中的一种或组合;

其中结冷胶与淀粉总量的重量比为0.05~0.2;

所述第二胶凝剂选自卡拉胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、普鲁兰多糖、魔芋胶、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、亚麻籽胶、可得然胶或罗望子胶中的一种或组合。

10. 权利要求9的软胶囊囊壳,其中结冷胶具有 $5.5 \times 10^5 \sim 6.6 \times 10^6$ g/mol重均分子量和1.0~4.0的分子量分布系数。

11. 权利要求10的软胶囊囊壳,其中结冷胶具有 $5.5 \times 10^5 \sim 4.7 \times 10^6$ g/mol的重均分子量。

12. 权利要求9的软胶囊囊壳,其中结冷胶与淀粉总量的重量比为0.09-0.2。

13. 权利要求9-12中任一项的软胶囊囊壳,其中结冷胶的含量是2.5wt%-5wt%。

14. 权利要求9-12中任一项的软胶囊囊壳,其中增塑剂的含量是15wt%~25wt%。

15. 权利要求9-12中任一项的软胶囊囊壳,其中增塑剂选自甘油、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、结晶果糖、海藻糖或葡萄糖中的一种或组合。

16. 权利要求9的软胶囊囊壳,其中通过如下的方法制备,所述方法包括a)将第一胶凝剂加入到增塑剂中,搅拌均匀,再加入到水中,并在60~98℃下加热搅拌至第一胶凝剂溶解;b)加入淀粉,并在60~98℃下加热搅拌至淀粉溶解;c)除去气泡即得胶液;和d)压丸和干燥中,所述a)步骤还包括加入第二胶凝剂,所述a)为将所述第一胶凝剂和第二胶凝剂加入到所述增塑剂中,搅拌均匀,再加入到水中,并在60~98℃下加热搅拌至所述第一胶凝剂和第二胶凝剂溶解。

17. 软胶囊,其由权利要求1-16中任一项的软胶囊囊壳和填充物制成。

18. 权利要求1-16中任一项的软胶囊囊壳或权利要求17的软胶囊在食品和营养保健品中的应用或在制备药品中的应用。

软胶囊囊壳和软胶囊

技术领域

[0001] 本发明涉及食品或药物领域,具体涉及一种软胶囊囊壳和软胶囊。

[0002] 发明背景

[0003] 软胶囊在医药、食品、化妆品等领域广泛应用,因明胶具有优异的成膜性能和机械强度,作为传统软胶囊材料广泛使用。但由于明胶本身的特性,在应用过程中表现出许多质量缺陷,如明胶分子可以通过自身氧化或与功能性基团如醛基发生交联反应,在明胶软胶囊表面产生一层坚韧而有弹性的水不溶性表膜,阻隔药物释放,导致软胶囊的崩解不合格;再加上宗教、素食主义者,以及随着世界各地相继出现疯牛病、口蹄疫和毒胶囊等事件,因此人们一直在试图开发明胶的替代品及其制备软胶囊的研究。

[0004] 例如,日本专利号JP2007153851A提出了一种由非动物来源的软胶囊的薄膜组合物,通过混合水、淀粉和天然型结冷胶得到。欧洲专利号EP2815745A1提出了一种包含高酰基结冷胶、至少一种淀粉和至少一种增塑剂软胶囊及制备方法。高酰基结冷胶形成的凝胶质地柔软、富有弹性,与淀粉组合时形成的胶皮强度弱,压丸成型时夹缝较薄、破裂力低、易漏油。中国专利号CN100528950C提出了一种不同酰基结冷胶与淀粉的混合物,包含:a.高酰基结冷胶;b.低酰基结冷胶;c.淀粉;和d.增塑剂,使用该混合物制成的薄膜具有高模数以及优良强度和延伸性,制成的软胶囊具有良好密封性。高酰基结冷胶和低酰基结冷胶作为复配凝胶剂,可在一定程度改善胶皮强度和韧性,但胶液粘度高,输送时易预凝导致胶皮缺损或不平整,制备的软胶囊夹缝较薄、易漏油。

[0005] 现有技术报道的以结冷胶为主要囊材的软胶囊制备过程中,存在胶液粘度高,输送时易凝胶导致胶皮缺损或不平整,压丸成型夹缝薄、易漏油等缺陷,较难实现软胶囊工业化生产。本领域中需要克服上述技术问题的植物软胶囊。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明部分基于发明人的以下发现:包含特定分子量范围的结冷胶与淀粉比的淀粉组合物在形成软胶囊囊壳的综合效果、在水和胃液中崩解的效果上优于不在该范围内的淀粉组合物。进一步,发明人发现上述效果与囊壳中的淀粉颗粒的平均粒径大小和含量有关,即实现本发明效果的软胶囊囊壳中淀粉颗粒含量为9wt%-40wt%,所述淀粉颗粒是平均粒径大小 $\geq 10\mu\text{m}$ 的淀粉颗粒。

[0008] 此外,发明人先前的研究表明在成膜组合物中添加果胶会阻止制备的软胶囊囊壳在胃部崩解。出乎意料地,发明人发现在特定分子量范围内的结冷胶结合淀粉,即便存在果胶也可以在胃部崩解,如表5中显示的。

[0009] 在一方面,提供了一种软胶囊囊壳,其由成膜组合物制备,所述成膜组合物包含2wt%-5wt%第一胶凝剂、10wt%-35wt%增塑剂、18wt%-35wt%易糊化淀粉、4wt%-17wt%颗粒淀粉和35wt%-55wt%水,其中第一胶凝剂是结冷胶,该结冷胶具有 $5.0 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^6$ g/mol的重均分子量和/或1.0~6.0的分子量分布系数,软胶囊囊壳中淀粉颗粒含量为9wt%-40wt%,所述淀粉颗粒是平均粒径大小 $\geq 10\mu\text{m}$ 的淀粉颗粒;所述软胶囊囊壳是胃部崩解的软胶囊囊壳;易糊化淀粉选自蜡质玉米淀粉、木薯淀粉、羟丙基淀粉、氧化淀粉、

氧化羟丙基淀粉、糊精、麦芽糊精中的一种或组合；颗粒淀粉选自豌豆淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、酸处理淀粉、醋酸酯淀粉、羟丙基二淀粉磷酸酯、淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、预胶化淀粉、乙酰化二淀粉己二酸酯或乙酰化氧化淀粉的一种或组合。

[0010] 在一个实施方案中，结冷胶具有 $5.5 \times 10^5 \sim 6.6 \times 10^6$ g/mol，优选 $5.5 \times 10^5 \sim 4.7 \times 10^6$ g/mol的重均分子量，和/或结冷胶具有1.0~4.0的分子量分布系数。

[0011] 在一个实施方案中，结冷胶与淀粉总量的重量比为0.05~0.2，优选结冷胶与淀粉总量的重量比为0.09-0.2；优选地，其中结冷胶的含量是2.5wt%-5wt%。

[0012] 在一个实施方案中，增塑剂的含量是15wt%~25wt%；优选地，其中增塑剂选自甘油、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、结晶果糖、海藻糖或葡萄糖中的一种或组合。

[0013] 在一个实施方案中，所述成膜组合物还包含0.2wt%-10wt%第二胶凝剂，优选地，所述第二胶凝剂选自卡拉胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、普鲁兰多糖、魔芋胶、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、亚麻籽胶、可得然胶或罗望子胶中的一种或组合。

[0014] 在一个实施方案中，易糊化淀粉选自羟丙基淀粉或氧化羟丙基淀粉中的一种或两种，颗粒淀粉选自酸处理淀粉、醋酸酯淀粉、羟丙基二淀粉磷酸酯、淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉己二酸酯或乙酰化氧化淀粉的一种或组合。

[0015] 在一个实施方案中，软胶囊囊壳通过如下的方法制备，所述方法包括a) 将第一胶凝剂加入到增塑剂中，搅拌均匀，再加入到水中，并在60~98℃下加热搅拌至第一胶凝剂溶解；b) 加入所述淀粉，并在60~98℃下加热搅拌至淀粉溶解；c) 除去气泡即得胶液；和d) 压丸和干燥中；优选地其中所述a) 还包括加入第二胶凝剂，所述a) 为将所述第一胶凝剂和第二胶凝剂加入到所述增塑剂中，搅拌均匀，再加入到水中，并在60~98℃下加热搅拌至所述第一胶凝剂和第二胶凝剂溶解。

[0016] 在另一个方面，本发明提供了软胶囊，其包含本发明的软胶囊囊壳和填充物。

[0017] 在另一个方面，本发明提供了本发明的软胶囊囊壳或软胶囊在食品、营养保健食品和药品中的应用。

[0018] 在另一个方面，本发明提供了成膜组合物制备软胶囊的用途，其中所述成膜组合物包含2wt%-5wt%第一胶凝剂、10wt%-35wt%增塑剂、18wt%-35wt%易糊化淀粉、4wt%-17wt%颗粒淀粉和35wt%-55wt%水，其中第一胶凝剂是结冷胶，该结冷胶具有 $5.0 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^6$ g/mol的重均分子量和/或1.0~6.0的分子量分布系数，软胶囊囊壳中淀粉颗粒含量为9wt%-40wt%，所述淀粉颗粒是平均粒径大小 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的淀粉颗粒；所述软胶囊囊壳是胃部崩解的软胶囊囊壳；其中易糊化淀粉选自蜡质玉米淀粉、木薯淀粉、羟丙基淀粉、氧化淀粉、氧化羟丙基淀粉、糊精、麦芽糊精中的一种或组合；颗粒淀粉选自豌豆淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、酸处理淀粉、醋酸酯淀粉、羟丙基二淀粉磷酸酯、淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、预胶化淀粉、乙酰化二淀粉己二酸酯或乙酰化氧化淀粉的一种或组合。

[0019] 在一个实施方案中，结冷胶具有 $5.5 \times 10^5 \sim 6.6 \times 10^6$ g/mol，优选 $5.5 \times 10^5 \sim 4.7 \times 10^6$ g/mol的重均分子量，和/或结冷胶具有1.0~4.0的分子量分布系数。

[0020] 在一个实施方案中，结冷胶与淀粉总量的重量比为0.05~0.2，优选结冷胶与淀粉总量的重量比为0.09-0.2；优选地，其中结冷胶的含量是2.5wt%-5wt%。

[0021] 在一个实施方案中，增塑剂的含量是15wt%~25wt%；优选地，其中增塑剂选自甘油、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、结晶果糖、海藻糖或葡萄糖中的一种或组合。

[0022] 在一个实施方案中,成膜组合物还包含0.2wt%-10wt%第二胶凝剂,优选地,所述第二胶凝剂选自卡拉胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、普鲁兰多糖、魔芋胶、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、亚麻籽胶、可得然胶或罗望子胶中的一种或组合。

[0023] 在一个实施方案中,易糊化淀粉选自羟丙基淀粉或氧化羟丙基淀粉中的一种或两种,颗粒淀粉选自酸处理淀粉、醋酸酯淀粉、羟丙基二淀粉磷酸酯、淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉己二酸酯或乙酰化氧化淀粉的一种或组合。

[0024] 在一个实施方案中,软胶囊囊壳通过如下的方法制备,所述方法包括a)将第一胶凝剂加入到增塑剂中,搅拌均匀,再加入到水中,并在60~98℃下加热搅拌至第一胶凝剂溶解;b)加入所述淀粉,并在60~98℃下加热搅拌至淀粉溶解;c)除去气泡即得胶液;和d)压丸和干燥中。

[0025] 在一个实施方案中,所述a)还包括加入第二胶凝剂,所述a)为将所述第一胶凝剂和第二胶凝剂加入到所述增塑剂中,搅拌均匀,再加入到水中,并在60~98℃下加热搅拌至所述第一胶凝剂和第二胶凝剂溶解。

[0026] 在本文中,本发明的成膜组合物或软胶囊囊壳不包含明胶。

[0027] 在一方面,提供了本发明的成膜组合物、软胶囊囊壳或软胶囊在食品、营养保健食品、药品和化妆品中的应用。在一个实施方案中,食品、营养保健食品或药品是胃部吸收的或胃用的。在本文中,胃部崩解效果可以通过在模拟胃液中验证。

[0028] 在一个方面,本发明提供了使用本发明的软胶囊囊壳或软胶囊进行胃部递送的方法。本发明还提供了本发明的软胶囊囊壳或软胶囊在制备胃部用药中的用途。

[0029] 本发明提供了如下的优点:

[0030] 1.提供了具有优异的综合效果、在水和胃液中崩解的效果的软胶囊囊壳,丰富了软胶囊的配方;

[0031] 2.本申请前认为胃部崩解的软胶囊不应添加果胶,如表6中表明。本发明通过适当的配方和结冷胶的选择,在存在果胶的情况下实现了优异的胃部崩解效果,克服了这种认知偏见。

具体实施方式

[0032] 提供以下内容以进一步说明本发明。

[0033] 本发明提供了软胶囊囊壳,其由本发明的成膜组合物制备。本发明的成膜组合物包含第一胶凝剂。第一胶凝剂的含量可以是2wt%-5wt%,例如2wt%、2.5wt%、3wt%、3.5wt%、4wt%、4.5wt%、5wt%。第一胶凝剂可以是结冷胶。结冷胶可以具有为 $5.0 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^6$ g/mol,优选 $5.5 \times 10^5 \sim 6.6 \times 10^6$ g/mol,优选 $5.5 \times 10^5 \sim 4.7 \times 10^6$ 的重均分子量,例如 6×10^5 g/mol、 9×10^5 g/mol、 1.5×10^6 g/mol、 2×10^6 g/mol、 2.5×10^6 g/mol、 3×10^6 g/mol、 4×10^6 g/mol、 5×10^6 g/mol或 6×10^6 g/mol。结冷胶可以具有1.0~6.0的分子量分布系数,优选1.0~4.0,例如2、2.5或3的分子量分布系数。

[0034] 成膜组合物包含增塑剂。增塑剂的含量可以是10wt%-35wt%,例如13wt%、14wt%、15wt%、16wt%、20wt%、25wt%或30wt%。增塑剂可以选自甘油、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、结晶果糖、海藻糖或葡萄糖中的一种或组合。

[0035] 成膜组合物包含18wt%-35wt%易糊化淀粉和4wt%-17wt%颗粒淀粉。易糊化淀

粉的含量可以是20wt%-30wt%，例如20wt%、25wt%或30wt%。颗粒淀粉的含量可以是4wt%-17wt%，例如4wt%、5wt%、7wt%、8wt%、10wt%、14wt%或16wt%。易糊化淀粉是指淀粉糊化完全后颗粒破碎或溶解的淀粉；颗粒淀粉是指淀粉不易完全糊化，吸水膨胀后颗粒未破碎的淀粉。易糊化淀粉包括蜡质玉米淀粉、木薯淀粉、羟丙基淀粉、氧化淀粉、氧化羟丙基淀粉、糊精或麦芽糊精的一种或组合。颗粒淀粉包括豌豆淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、酸处理淀粉、醋酸酯淀粉、羟丙基二淀粉磷酸酯、淀粉磷酸酯、乙酰化二淀粉磷酸酯、预胶化淀粉、乙酰化二淀粉己二酸酯或乙酰化氧化淀粉的一种或组合。

[0036] 在一个实施方案中，结冷胶与淀粉总量的重量比为0.05~0.2。在一个实施方案中，结冷胶与淀粉总量的重量比为0.07-0.2。例如，结冷胶与淀粉总量的重量比为0.05、0.07、0.09、0.1、0.13、0.16或0.2。

[0037] 成膜组合物包含水。水的含量可以是35wt%-55wt%，例如40wt%、45wt%、50wt%或55wt%。

[0038] 成膜组合物还可以包含第二胶凝剂。第二胶凝剂的含量可以是0.2wt%-10wt%，例如0.25wt%、1wt%、2wt%、3wt%、4wt%、5wt%、6wt%、7wt%、8wt%或9wt%。第二胶凝剂选自卡拉胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、普鲁兰多糖、魔芋胶、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、亚麻籽胶、可得然胶或罗望子胶中的一种或组合。

[0039] 本发明还提供了由本发明的成膜组合物制成的软胶囊囊壳。淀粉在软胶囊囊壳中的状态是颗粒淀粉（淀粉颗粒平均粒径大小 $\geq 10\mu\text{m}$ ）、颗粒破碎淀粉（淀粉颗粒平均粒径大小 $< 10\mu\text{m}$ ）或者淀粉颗粒破碎后的链段，其中颗粒淀粉含量为软胶囊囊壳总量的9wt%-40wt%，例如10wt%、15wt%、20wt%、25wt%、30wt%或35wt%。本发明的软胶囊囊壳是胃部崩解的软胶囊囊壳。发明人发现软胶囊囊壳中的淀粉颗粒与软胶囊囊壳的胃部崩解效果有关。

[0040] 进一步，本发明提供了软胶囊，其包含本发明的软胶囊囊壳和填充物。填充物可包括各种动、植物油脂，或各种固体功效成分与软胶囊适宜辅料制备而成的混悬液、乳液、半固体，或固体功效成分与适宜辅料制成的固体制剂（如颗粒、微囊、粉末、素片、胶囊）中的一种或组合。

[0041] 本发明还提供了制备本发明的软胶囊囊壳的方法，其包括a) 将第一胶凝剂加入到增塑剂中，搅拌均匀，再加入到水中，并在60~98℃下加热搅拌至第一胶凝剂溶解；b) 加入所述淀粉，并在60~98℃下加热搅拌至淀粉溶解；c) 除去气泡即得胶液；和d) 压丸和干燥。在一个实施方案中，所述a) 还包括加入第二胶凝剂，所述a) 为将所述第一胶凝剂和第二胶凝剂加入到所述增塑剂中，搅拌均匀，再加入到水中，并在60~98℃下加热搅拌至所述第一胶凝剂和第二胶凝剂溶解。压丸可以如下进行：采用软胶囊生产线，将胶液输送至软胶囊填充机的胶盒中，胶液在转鼓表面上冷却形成胶皮，经封装填充物压制成型，可进一步在转笼中定型。干燥可以如下进行：将成型或定型后胶丸进一步干燥，优选干燥至囊皮水分8-25%。

[0042] 本发明还提供了本发明的淀粉成膜组合物、软胶囊囊壳或软胶囊在食品、营养保健品、药品和化妆品中的应用。

[0043] 本发明的成膜组合物，通过采用特定分子量及分布的结冷胶，与淀粉组合控制在一定范围内，成膜具有良好的机械强度和韧性，用于软胶囊在胶皮强度、韧性和成型粘合方

面明显优于现有技术,完全满足软胶囊工业化生产要求,在介质水中和人工胃液中可满足崩解破裂要求,可以作为软胶囊技术的备选替代。

[0044] 提供以下实施例以进一步说明本发明。应当理解,实施例仅仅是示例性的而非限制性的。本发明的范围由所附权利要求书限定。

[0045] 实施例

[0046] 为了表征成膜组合物形成的膜及软胶囊囊壳中的淀粉颗粒,采用以下的方法进行颗粒尺寸和含量的测定:

[0047] 1) 淀粉颗粒大小:成膜组合物通过混合加热制备的胶液放置在两个载玻片中间,通过加热加压使得胶液在95℃下形成薄膜,冷却后在此薄膜上滴加碘溶液进行染色。采用偏光显微镜,随机选取多个观察区域拍照,根据放大倍数校准标尺后,测量所拍摄区域内每颗淀粉颗粒的粒径,以其算术平均值表示淀粉颗粒大小。

[0048] 2) 淀粉颗粒含量:将100mg干膜或干燥后的软胶囊囊皮与15g去离子水在75℃的条件下溶解30分钟,期间多次搅拌使得囊皮完全溶解后,将溶解后的软胶囊囊皮浑浊液进行4000rpm离心15min,经过此等条件的离心,颗粒淀粉于底部沉淀中,去除上层液体,底层沉淀经过充分干燥后,以沉淀物含量表示淀粉颗粒含量,计算出颗粒淀粉在软胶囊囊皮中质量的占比。

[0049] 为了更好说明本发明的效果,采用以下软胶囊性能指标进行评价说明:

[0050] (1) 成型

[0051] 1) 胶皮强度(F)和韧性指标(T):采用物性测试仪,选择球形探头与穿刺模式,测试速度1.0mm/s,记录胶皮破裂力,破裂力越大,胶皮强度越好;胶皮破裂时对应的破裂距离(mm),破裂距离越大,胶皮的韧性越好。

[0052] 2) 夹缝粘合指标:从胶囊在非夹缝上剪开,挤压排空内容物,然后保持与夹缝垂直从中间剪取一个含有两条夹缝的环圈,使环圈置于载玻片上,并使两条夹缝垂直载玻片,在显微镜下测量两条夹缝处的厚度及囊壳的厚度,计算最薄夹缝厚度占囊壳厚度的比值P(%)。

[0053] 表1软胶囊胶皮强度、韧性和夹缝粘合指标评价标准

评价指标	权重	评分					
		5分	4分	3分	2分	1分	0分
胶皮强度指标(F, 单位N)	20%	$F \geq 1.51$ N	$1.17N \leq F < 1.51N$	$0.83N \leq F < 1.17$	$0.49N \leq F < 0.83$ N	$F < 0.49$ N	无法形成胶皮
韧性指标(T, 单位mm)	20%	$T \geq 10$ m	$8\text{mm} \leq T < 10\text{mm}$	$6\text{mm} \leq T < 8\text{mm}$	$4\text{mm} \leq T < 6\text{mm}$	$T < 4$ m	无法形成胶皮
夹缝粘合指标(P, 单位%)	60%	$P \geq 60\%$	$50\% \leq P < 60\%$	$40\% \leq P < 50\%$	$30\% \leq P < 40\%$	$0 < P < 30\%$	无法成型

[0054]

[0055] 软胶囊生产成型可行性以胶皮强度指标(F)、韧性指标(T)和夹缝粘合指标(P)进行综合评价,其中综合评价是由胶皮强度占比20%,韧性指标占比20%,成型粘合占比60%,三者相加得到,综合评价总分5分,分数越高表示综合性能越好。

[0056] 胶皮强度、韧性两个指标分别 ≥ 3 分且夹缝粘合指标 ≥ 2 分,且综合评价必须 ≥ 2.4 ,才能满足软胶囊工业生产。

[0057] (2)崩解时限

[0058] 参照美国药典USP<2040>有关崩解时限的规定,使用吊篮装置,将软胶囊分别在介质水中和模拟胃液中进行崩解测试,60分钟内崩解合格用符号“√”表示,崩解不合格用符号“×”表示。

[0059] 本发明采用以下物料进行举例说明,但本发明并不限于以下物料,具体如下:

[0060] 结冷胶是一种微生物代谢胶,不同的工艺条件生产出来的结冷胶分子量及分布不同,表现在结冷胶的流变性质和凝胶性质存在差异。通过采用SEC/MALLS(尺寸排阻色谱/多角激光散射)测试研究结冷胶的重均分子量(Mw)及分子量分散系数(Mw/Mn):

[0061] 结冷胶A(重均分子量(Mw): $5.98 \times 10^5 \pm 4.682\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $1.07 \pm 1.445\%$)

[0062] 结冷胶B(重均分子量(Mw): $9.168 \times 10^5 \pm 4.672\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $2.893 \pm 5.829\%$)

[0063] 结冷胶C(重均分子量(Mw): $1.426 \times 10^6 \pm 5.364\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $2.336 \pm 6.391\%$)

[0064] 结冷胶D(重均分子量(Mw): $2.673 \times 10^6 \pm 4.605\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $2.019 \pm 6.252\%$)

[0065] 结冷胶E(重均分子量(Mw): $4.672 \times 10^6 \pm 4.515\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $2.419 \pm 5.251\%$)

[0066] 结冷胶F(重均分子量(Mw): $6.672 \times 10^6 \pm 4.105\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $2.329 \pm 5.342\%$)

[0067] 结冷胶G(重均分子量(Mw): $4.01 \times 10^5 \pm 13.21\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $1.13 \pm 1.77\%$)

[0068] 结冷胶H(重均分子量(Mw): $8.608 \times 10^6 \pm 2.333\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $2.358 \pm 5.247\%$)

[0069] 结冷胶I(重均分子量(Mw): $1.503 \times 10^6 \pm 4.915\%$,分子量分布系数(Mw/Mn): $6.318 \pm 5.341\%$)

[0070] 成膜组合物制备软胶囊的方法包括:

[0071] 1) 溶胶:A) 先将结冷胶和增塑剂预混分散均匀,搅拌下加入到适量水中,在60~98℃下加热搅拌至结冷胶溶解;若含有除结冷胶外的食用胶,则先将结冷胶、食用胶和增塑剂预混并且分散均匀,搅拌下加入到水中,在60~98℃下加热搅拌至结冷胶和食品胶溶解;B) 加入淀粉,继续在60~98℃下加热搅拌至淀粉溶解;C) 除去气泡即得胶液;

[0072] 2) 压丸:采用软胶囊生产线,将胶液输送至软胶囊填充机的胶盒中,胶液在转鼓表面上冷却形成胶皮,经封装填充物压制粘合成型,可进一步通过转笼定型。

[0073] 3) 干燥:将成型或定型后胶丸进行干燥,直至胶皮水分为8-25%。

[0074] 实施例1-6

[0075] 如表2中所述的成分和含量制备软胶囊,并且进行测试和评分。测定结果如表2中所示。根据表2可知,实施例1-6采用特定分子量的结冷胶与淀粉组合,形成的胶皮强度、韧性和成型粘合较好,制备的软胶囊样品用介质水和模拟胃液均可以崩解;而对照例1-2采用本发明的成膜组合物相同的组分含量,对照例1采用的重均分子量低的结冷胶和淀粉组合时,形成的胶皮强度较好、韧性差,无法压制成型制成软胶囊;对照例2采用重均分子量高的结冷胶和淀粉组合时,形成的胶皮强度和韧性一般,成型粘合差。对照例3采用分子量分布不在本发明范围的结冷胶和淀粉组合,制成软胶囊时成型粘合较差,在介质水和模拟胃液中均可以崩解。

[0076] 实施例7-14

[0077] 按照表3中所述的成分和含量制备软胶囊,并且进行测试和评分。测定结果如表3中所示。

[0078] 实施例7-14特定分子量结冷胶与淀粉组合随着结冷胶比例增加、淀粉比例减少,即结冷胶与淀粉比例逐渐升高时,形成的胶皮强度增加,韧性稍有增加,但软胶囊成型粘合不变。包含特定分子量范围的结冷胶与淀粉比的淀粉组合物在综合效果上优于不在该范围内的淀粉组合物,这是意料不到的。

[0079] 实施例15-21

[0080] 按照表4中所述的成分和含量制备软胶囊,并且进行测试和评分。测定结果如表4中所示。

[0081] 实施例15-21举例说明特定分子量的结冷胶与各类淀粉组合制备软胶囊,技术效果明显优于现有技术。对照例4、对照例5举例说明囊壳中淀粉颗粒含量较少时,软胶囊无法在模拟胃液中崩解。对照例6举例说明淀粉颗粒含量比较高,制成软胶囊时成型较差。

[0082] 实施例22-29

[0083] 按照表5和表6中所述的成分和含量制备软胶囊,并且进行测试和评分。测定结果如表5中所示。

[0084] 实施例22-29采用特定分子量的结冷胶和淀粉分别与琼脂、刺槐豆胶、瓜尔胶、魔芋胶、低酯果胶、卡拉胶、黄原胶组合制备软胶囊技术效果优于

现有技术

[0085] 发明人先前的研究表明在成膜组合物中添加果胶会阻止制备的软胶囊囊壳在胃部崩解。出乎意料地,发明人发现在特定分子量范围内的结冷胶结合淀粉,即便存在果胶也可以在胃部崩解,如表5和表6中显示的。

[0086] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

[0087]

表2

配方组成	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	对照例 1	对照例 2	对照例 3
结冷胶 A	3.00%	/	/	/	/	/	/	/	/
结冷胶 B	/	3.00%	/	/	/	/	/	/	/
结冷胶 C	/	/	3.00%	/	/	/	/	/	/
结冷胶 D	/	/	/	3.00%	/	/	/	/	/
结冷胶 E	/	/	/	/	3.00%	/	/	/	/
结冷胶 F	/	/	/	/	/	3.00%	/	/	/
结冷胶 G	/	/	/	/	/	/	3.00%	/	/
结冷胶 H	/	/	/	/	/	/	/	3.00%	/
结冷胶 I	/	/	/	/	/	/	/	/	3.00%
羟丙基淀粉	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%	21.00%
羟丙基二淀粉磷酸酯	14.00%	14.00%	14.00%	14.00%	14.00%	14.00%	14.00%	14.00%	14.00%
甘油	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%
水	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%
结冷胶与淀粉比	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
胶皮强度	4	4	5	5	5	5	5	3	4
韧性	4	4	5	5	4	5	2	4	3
成型粘合	4	5	5	5	5	4	0	1	2
综合评价	4	4.6	5	5	4.8	4.4	1.4	2	2.6
淀粉颗粒大小(μm)	45	48	51	50	47	49	46	44	48
淀粉颗粒占囊壳质量百分比 (%)	14.1%	14.0%	14.0%	14.1%	14.0%	14.0%	14.0%	14.1%	14.0%

[0089]

表4

配方组成	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21	对照例 4	对照例 5	对照例 6
结冷胶 C	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
羟丙基淀粉	19.25%	/	/	28.00%	28.00%	28.00%	28.00%	33.25%	35.00%	14%
羟丙基二淀粉磷酸酯	15.75%	5.25%	10.50%	/	/	/	/	1.75%	/	21%
酸处理淀粉	/	/	/	7.00%	/	/	/	/	/	/
醋酸酯淀粉	/	/	/	/	/	7.00%	/	/	/	/
氧化羟丙基淀粉	/	29.75%	24.50%	/	/	/	/	/	/	/
乙酰化氧化淀粉	/	/	/	/	7.00%	/	/	/	/	/
乙酰化二淀粉磷酸酯	/	/	/	/	/	/	7.00%	/	/	/
甘油	15.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	15.00%
水	47.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	42.00%	47.00%
结冷胶与淀粉比	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09

[0090]

胶皮强度	5	4	5	4	5	4	4	5	4	3	5
韧性	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3
成型粘合	2	5	4	4	4	4	4	4	5	4	1
综合评价	3	4.6	4.2	4	4.2	4	4	4.2	4.6	3.6	2.2
淀粉颗粒大小 (μm)	60	45	48	41	35	55	43	35	35	5	70
淀粉颗粒占囊壳质量百分比	29.7%	9.1%	18.1%	12.1%	12.1%	12.1%	12.1%	12.1%	3.0%	0.5%	39.62%
USP<2040>崩解时限(介质水)	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	不适用
USP<2040>崩解时限(介质模拟胃液)	√	√	√	√	√	√	√	√	×	×	不适用

表5

配方组成	实施例 22	实施例 23	实施例 24	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28	实施例 29
------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

[0092]

表6:

配方组成	对比例7	对比例8	对比例9	对比例10	对比例11	对比例12
结冷胶(总酰基含量28.0%, 甘油酰基23.4%, 乙酰基4.6%)(市售产品)	2.50%	3.00%	3.50%	2.50%	3.00%	3.5%
低甲氧基果胶(酯化度DE<50%)	/	/	/	1.25%	2.5%	3.5%
酰胺果胶(酰胺度DA 5-25%)	0.50%	1.5%	2.50%	/	/	/
羟丙基淀粉	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%
羟丙基二淀粉磷酸酯	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%	17.0%
甘油	18%	18%	18%	18%	18%	18%
水	45.00%	43.50%	42.00%	44.25%	42.5%	41%
胶皮强度	3	4	4	3	4	4
韧性	3	3	3	3	3	4
成型粘合	3	3	3	3	3	2
综合评价	3	3.2	3.2	3	3.2	2.8
USP<2040>崩解时限(介质水)	√	√	√	√	√	√
USP<2040>崩解时限(介质模拟胃液)	×	×	×	×	×	×
崩解时限(分钟)(按<中国药典>崩解时限检查法)	先在盐酸溶液(9→1000)中检查2h, 囊壳不得有裂缝或崩解现象	无裂缝或崩解	无裂缝或崩解	无裂缝或崩解	无裂缝或崩解	无裂缝或崩解

[0093]

磷酸盐缓冲液 (PH6.8)中1h内全部 崩解	23分钟
	24分钟
	20分钟
	22分钟
	18分钟
	17分钟