

本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

歐洲專利機構 EP

1999/12/22 99125639.7

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

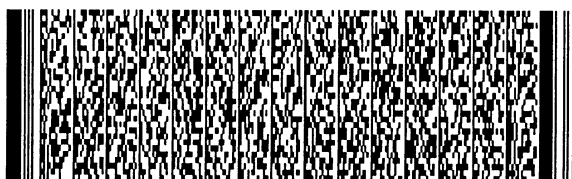
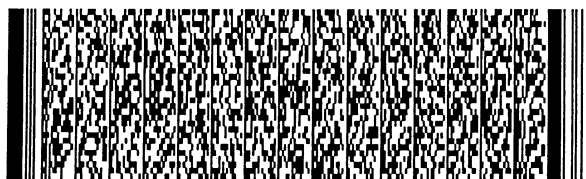
本發明係關於一種以粉末及/或顆粒為形式的包含L-抗壞血酸及/或其一種醫藥上可接受的鹽類為主要成份之組合物，並與果膠組合。據本發明，此組合物可直接壓縮成口感佳、有足夠的機械強度及硬度、顏色安定性好，及不含糖及澱粉的藥片。視需要可添加佐藥及賦形劑至此組合物以製作藥片。

用以製作L-抗壞血酸粉末或直接壓縮成藥片的顆粒之不同方法已經被建議。羥丙基甲基纖維素(HPMC)及澱粉是現今在製作如此之粉末或顆粒時被考慮用作為標準結合劑。就不含糖及不含澱粉的藥片而言，此粉末或顆粒通常是以HPMC為結合劑而製作，雖然這樣的粉末或顆粒及由此獲得的藥片之顏色安定性並不夠好。

據發現，一個包含L-抗壞血酸及/或其鹽類並組合與果膠的組合物可以一種改善顏色安定性之粉末或顆粒的形式獲得。由此組合物所製成的藥片有良好的口感、機械強度及/或硬度，除此之外，另人驚訝的是顯著改善的顏色安定性。在此組合物中，以此組合物的總量計算，果膠較佳的是以重量的大約0.1至大約10%的範圍之內出現。

就一方面而言，本發明係關於一種以粉末及/或顆粒為形式的組合物，包含：

- (a) L-抗壞血酸及/或一種其醫藥上可接受的鹽類，
- (b) 以此組合物的總量計算，果膠的量在重量的大約0.1至大約10%的範圍之內，
- (c) 視需要的，以此組合物的總量計算，佐藥及賦形劑的



五、發明說明 (2)

量在重量的0.1至10%的範圍之內。

就另一方面而言，本發明係關於製作本發明之組合物的方法。仍就另一方面而言，本發明係關於獲自本發明之組合物的藥片。

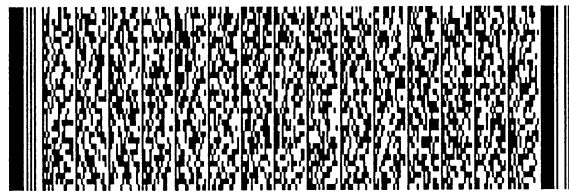
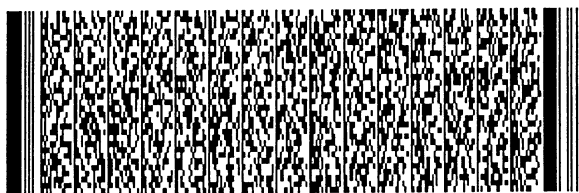
L-抗壞血酸其本質上是已知的。其許多醫藥上可接受的鹽類是已知的。其中較佳的是抗壞血酸鈉。

果膠是一種多醣類並被敘述於名稱為「工業膠」(第三版, Academic Press, Inc., 1993, 257頁)一書的實例中。商業的果膠通常是由柑橘皮或蘋果渣所生產。其他可能的來源有甜菜、向日葵及芒果。使用於本發明範圍內的較佳的果膠是柑橘果膠，通常其色澤比蘋果果膠淡，於是，不會賦予顆粒產品明顯的顏色。

以此組合物的總量計算，果膠之較佳的使用量為在重量的大約0.1%至大約10%的範圍之內，以重量的大約0.5%至大約5%為較佳，而以重量的大約0.5%至大約2%為最佳。實驗顯示一個包含重量95-99%為L-抗壞血酸及其醫藥上可接受的鹽類和重量5-1%為果膠的組合物(此兩種成份佔重量的100%，也就是說沒有其他成份出現)產生非常好品質及優良顏色安定性的藥片。

佐藥可視需要而添加。合適的佐藥如澱粉、HPMC、多元醇。較佳的是不添加佐藥。

本發明的組合物可以任何其本質上是已知的的方法製作以產生粉末或顆粒。較佳的是流化床造粒、高剪製粒、擠出、噴霧乾燥及濕製粒。



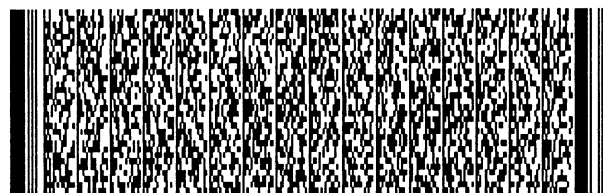
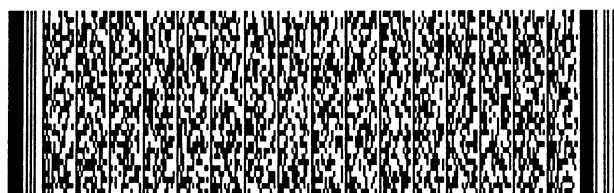
五、發明說明 (3)

為以噴霧乾燥獲得本發明的組合物，製備一種含所有成份的水樣漿狀物是方便的。此漿狀物較佳的有固形物為重量的大約10至70%，大約重量的25至50%為較佳的。此漿狀物然後以其本質上為已知的方式被噴霧乾燥。

為以流化床造粒獲得本發明的組合物，使用一套已知的包含一個配備有噴霧器具的流化床乾燥裝置之流化床造粒設施是方便的。較佳的，L-抗壞血酸及/或其一種醫藥上可接受的鹽類形成此流化床，被空氣或如氮氣的一種鈍氣進行流動。果膠以及視需要的佐藥，溶於適量的水並以噴霧的形式噴灑至這些流動的粒子上，以如此之方式可將顆粒化及乾燥化的操作於一個單一步驟完成。此製粒方法繼續進行至理想量的果膠結合劑已置放入此流動的粒子上。這些顆粒過篩以移除太大或太小的顆粒部份。較佳的，這些顆粒的粒子大小是在100至1000微米之間，更佳的是在125至750微米之間。

因而獲得的組合物可以傳統的製藥片方法及機具壓縮成藥片。視需要的，此粉末或顆粒可進一步與一種潤滑劑或潤滑劑的混合物混合然後壓縮成藥片。如果使用額外的潤滑劑，較佳的是選自硬脂酸或其鎂或鈣鹽、甘油畢荷鹽45(康利脫(Compritol) 888 AT0)，以此組合物的總量計算，重量的大約0.5至4%的量是較佳的。或此組合物可與賦形劑混合。可作賦形劑的例子有糊精化的蔗糖(帝沛糖)、微晶纖維素或澱粉。

據此發明而獲得的單一藥片較佳的含有50至1500毫克，



五、發明說明 (4)

較佳的500至1000毫克的L-抗壞血酸及/或其醫藥上可接受的鹽類為，相對應於一份維生素C的合適的每日劑量。下列實例解說本發明。

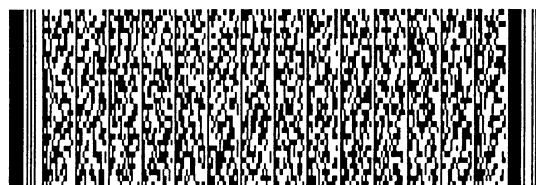
實例1

L-抗壞血酸晶體(2475 克，羅氏抗壞血酸精細顆粒，F. Hoffmann-La Roche AG.)置於一個濕製粒機(Ultra Power Model from KitchenAid, Michigan, 美國)的一個不鏽鋼容器。果膠(27.36 克，果膠USP, Danisco Ingredients, 丹麥)溶於蒸餾水(350 克)。此果膠溶液(151.3 克)伴隨混合，於10分鐘期間內加入抗壞血酸晶體。在果膠溶液加入之後，此糊狀物混合另一個10分鐘，然後穿通過一個2毫米-開口的篩子以生成一種像麵條的粒狀物，該粒狀物於一個45℃/25%相對濕度(RH)的空間之軌道上乾燥4小時。這些乾粒經研磨及過篩以產生顆粒之大小分布如表1A所示。

表1A

顆粒大小，微米	%
>710	0.7
>500	16.2
>355	29.8
>250	19.9
>125	21.9
<125	11.4
總量	100

這些顆粒與其他如列於表1B的賦形劑混合，並於20KN壓縮成786毫克的藥片。藥片的硬度為88N。



五、發明說明 (5)

表 1B

	部份(以重量定)
顆粒樣本	108.64
羅氏抗壞血酸 90%顆粒	79.66
白色帝沛糖	301.27
康利脫 888 ATO	10.43

為評估顏色的安定性，這些顆粒於45℃乾燥至大約0.08%的含水量，封於鋁帶內存放於周圍溫度。顆粒的白色指標(CIE)在不同的時間期間以一種Hunterlab Ultrascan B256(Hunter Associates Laboratory, Inc. Reston, VA. 美國)測量。為比較，白色指標的下降是獲自：起始點的白色指標減去不同儲存時間所測定的白色指標。顏色安定性較差的顆粒顯示較高的白色指標下降。

顏色安定性：白色指標下降：1.07(一個月之後)，
2.70(二個月之後)。

實例2

除了以羥丙基甲基纖維素(HPMC)(Methocel E15LV, The Dow Chemical Co., Michigan, 美國)取代果膠外，重複實例1。顆粒粒子大小分布如表2所示。



五、發明說明 (6)

表 2

顆粒大小，微米	%
>710	0.3
>500	14.4
>355	35.0
>250	23.2
>125	19.8
<125	7.4
總量	100

於20KN壓縮力壓縮，藥片的硬度為75N。

顏色安定性依據實例1測定。顏色安定性：白色指標下降：8.49(一個月之後)，27.1(二個月之後)。

依據實例1所獲得的藥片與依據實例2所獲得的藥片作比較顯示，就藥片的壓縮性及顏色安定性而言，以果膠作結合劑製成的顆粒或粉末遠超過以HPMC所作的製備。

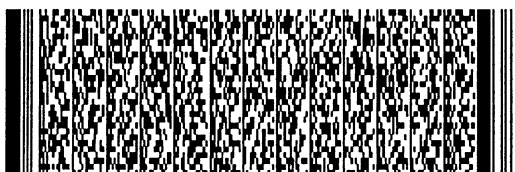
實例3

使用L-抗壞血酸鈉(F. Hoffmann-La Roche AG. 瑞典，粒子大小等)。果膠溶液製作以溶解27.3克果膠(果膠USP, 8.4%含水量, Danisco Ingredients, 丹麥)於1000克蒸餾水。抗壞血酸鈉粉末置於一個Glatt流化床製粒機(Model Uniglatt, 瑞典)，以果膠溶液的一種精細霧氣進行噴霧。顆粒化之條件如下：

L-抗壞血酸鈉：594克

果膠溶液：246.6克

果膠溶液噴霧速度：6.7克/分鐘



五、發明說明 (7)

入口空氣溫度：80℃

a) 以顆粒重量計算，這些顆粒離開此裝置時的含水量為重量的0.19%。這些顆粒粒子過篩以產生之顆粒大小分布如表3A所示。

表 3A

顆粒大小，微米	%
>710	12.16
>500	18.03
>355	22.90
>250	16.42
>125	16.82
<125	13.67
總量	100

b) 獲自如上述實例3的顆粒(125-750微米部分)與列於下表3B的賦形劑混合並壓縮成767毫克重的藥片。

表 3B

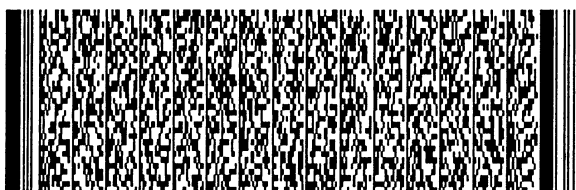
	部份
樣本	108.64
羅氏抗壞血酸 90%顆粒	79.66
白色帝沛糖	301.27
康利脫 888 ATO	10.43

不同壓縮力之藥片硬度如下：

硬度(壓縮力)：118N (5KN)，145N (10KN)，174N (15KN)，203N (20KN)，224N (25KN)，246N (30KN)。

實例4

除了以羥丙基甲基纖維素(HPMC)(Pharmacoat,



五、發明說明 (8)

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan) 取代果膠外，重複實例3。

顆粒化之條件如下：

L-抗壞血酸鈉：594 克

HPMC 溶液：246.6 克

果膠溶液噴霧速度：6.7 克/分鐘

入口空氣溫度：80 °C

這些顆粒粒子過篩以產生之顆粒大小分布如表4所示。

表4

顆粒大小，微米	%
>710	0.2
>500	1.5
>355	5.2
>250	17.5
>125	58.9
<125	11.1
總量	100

這些顆粒(125-750 微米部分)與賦形劑混合並壓縮成767 毫克重的藥片。

不同壓縮力之藥片硬度如下：

硬度(壓縮力)：95N (5KN), 132N (10KN), 151N (15KN), 179N (20KN), 177N (25KN), 200N (30KN)。

就製藥片的可壓縮性而言，實例3與實例4之比較顯示這些由果膠為結合劑所製作的顆粒或粉末遠超過以HPMC所作的製備。



圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明之名稱：含抗壞血酸及果膠之組合物)

本發明係關於一種以粉末或顆粒形式的含有L-抗壞血酸及/或其一種醫藥上可接受的鹽類及數量在重量的大約0.1至大約10%的範圍之內之果膠的組合物。

英文發明摘要 (發明之名稱：COMPOSITION COMPRISING ASCORBIC ACID AND PECTIN)

The invention relates to compositions in the form of a powder or granules comprising L-ascorbic acid and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pectin in a quantity within the range of about 0.1 to about 10% by weight.



申請日期：89 12 12

案號：89I27203

類別：A61K 31/325, 9/20

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	含抗壞血酸及果膠之組合物
	英 文	COMPOSITION COMPRISING ASCORBIC ACID AND PECTIN
二、 發明人	姓 名 (中文)	1. 陳齊琛 2. 布朗諾 琉恩柏格 3. 丹尼斯 佛爾奇
	姓 名 (英文)	1. CHYI-CHENG CHEN 2. BRUNO LEUENBERGER 3. DENISE VOELKI
	國 籍	1. 美國 2. 瑞士 3. 瑞士
	住、居所	1. 瑞士賓寧根市林登街18號 2. 瑞士艾爾斯契威爾市慕勒貝契街23號 3. 瑞士蘇黎士市威恩柏格街37號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	1. 荷蘭商DSM智財資產公司
	姓 名 (名稱) (英文)	1. DSM IP ASSETS B. V.
	國 籍	1. 荷蘭
	住、居所 (事務所)	1. 荷蘭提希蘭市海特奧芙倫路1號
	代表人 姓 名 (中文)	1. J 丹 哈托
	代表人 姓 名 (英文)	1. HARTOG, J. DEN



六、申請專利範圍

1. 一種用於製作有壓縮性及顏色安定性之藥片之粉末或顆粒形式的組合物，包含：

(a) L-抗壞血酸及/或一種其醫藥上可接受的鹽類，

(b) 果膠以此組合物的總量計算，其數量在重量的大約0.1至大約10%的範圍之內，

(c) 視需要的佐藥及賦形劑，以此組合物的總量計算，其數量在重量的0.1至10%的範圍之內。

2. 如申請專利範圍第1項之組合物，其中L-抗壞血酸之醫藥上可接受的鹽類是抗壞血酸鈉。

3. 如申請專利範圍第2項之組合物，其中果膠是柑橘果膠。

4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項的組合物，其中果膠數量以此組合物的總量計算大約0.5%至大約5%。

5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項的組合物，其中果膠數量以此組合物的總量計算大約0.5%至大約2%。

6. 如申請專利範圍第1至3項中任一項的組合物，其中組合物包含95-99%重量L-抗壞血酸及/或其一種醫藥上可接受的鹽類和5-1%重量果膠，此兩種成份總重量為100%。

7. 如申請專利範圍第1項之組合物，其係壓縮的藥片形式。

8. 如申請專利範圍第7項之組合物，其進一步包含以此組合物的總量計算，大約0.5至4%的量之潤滑劑或潤滑劑的混合物，其係選自硬脂酸或其鎂或鈣鹽，或是甘油畢荷鹽45(康利脫 888 ATO)。



六、申請專利範圍

9. 如申請專利範圍第7或第8項之組合物，其進一步包含賦形劑。

10. 如申請專利範圍第9項之組合物，其賦形劑係選自糊精化的蔗糖（帝沛糖）、微晶纖維素或澱粉。

