

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A01N 43/08

A61K 31/27

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99800004.3

[43]公开日 2000 年 6 月 7 日

[11]公开号 CN 1255829A

[22]申请日 1999.2.5 [21]申请号 99800004.3

[30]优先权

[32]1998.2.6 [33]US [31]PCT/US98/02333

[86]国际申请 PCT/US99/02735 1999.2.5

[87]国际公布 WO99/39580 英 1999.8.12

[85]进入国家阶段日期 1999.7.30

[71]申请人 奥克斯可尔实验室公司

地址 美国亚利桑那州

[72]发明人 J·C·赫吉纳尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 李华英

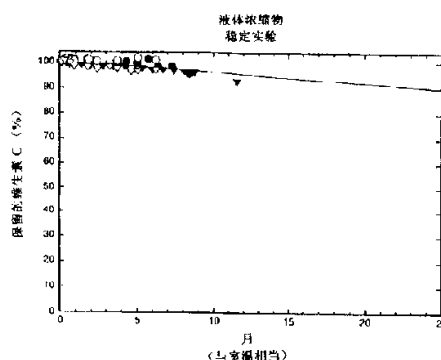
权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图页数 10 页

[54]发明名称 稳定的抗坏血酸无机盐液体组合物及其制备方法和用途

[57]摘要

一种维生素 C 液体浓缩组合物,其中含有抗坏血酸无机盐,用于该抗坏血酸无机盐的可药用的液体有机多元醇溶剂,该浓缩组合物的 pH 约为 5—7。该浓缩组合物中还可含有醛糖酸类化合物和/或可药用的 锌化合物。制备该浓缩组合物时是将溶剂加热至 50—90℃,在加热的溶剂中将抗坏血酸盐和/或醛糖酸类化合物和/或锌化合物进行混合,优选在无氧条件下进行。这些浓缩组合物的特征还在于含有抗坏血酸无机盐和可药用液体有机多元醇溶剂的反应产物,并且可任选地含有醛糖酸类化合物和/或可溶的无毒锌化合物,其中反应产物包括 4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮和/或 3-羟基曲酸。

通过将该浓缩组合物加入化妆品、药品和食品成品中可方便地制备该具有极好的维生素 C 长期稳定性的维生素 C 成品。



专利文献出版社出版

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种液体维生素 C 浓缩组合物, 其中含有:
 - (a) 至少一种抗坏血酸无机盐; 和
 - (b) 至少一种用于该抗坏血酸无机盐的可药用的液体有机多元醇溶剂;

该组合物的 pH 约为 5-7。

2. 权利要求 1 的液体浓缩组合物, 其中还含有至少一种醛糖酸类化合物。

3. 一种液体维生素 C 浓缩组合物, 其中含有由以下组分的反应混合物形成的反应产物:

- (a) 至少一种抗坏血酸无机盐; 和
 - (b) 至少一种用于该抗坏血酸无机盐的可药用的液体有机多元醇溶剂;

该浓缩组合物的 pH 约为 5-7。

4. 权利要求 3 的液体浓缩组合物, 其中反应混合物中含有醛糖酸类化合物。

5. 权利要求 3 的液体浓缩组合物, 其中反应混合物中含有可药用的锌化合物。

6. 权利要求 5 的浓缩组合物, 其中锌化合物是水溶性的锌盐。

7. 权利要求 6 的浓缩组合物, 其中反应混合物中含有醛糖酸类化合物。

8. 一种采用权利要求 1 的浓缩组合物制成的维生素 C 产品。

9. 施用维生素 C 的方法, 其中包括在人体中引入权利要求 8 的维生素 C 产品。

10. 权利要求 3 的反应产物, 其中含有一种化合物, 该化合物的特征在于高效液相色谱的最大吸收峰在约 285nm, 该峰出现在溶剂前沿峰之后及抗坏血酸盐峰之前。

11. 权利要求 3 的反应产物, 其中含有 4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋

喃酮。

12. 权利要求 3 的反应产物，其中含有 3-羟基曲酸。

13. 权利要求 1 的组合物，其中含有 4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮。

14. 权利要求 1 的组合物，其中含有 3-羟基曲酸。

15. 权利要求 8 的产品，其中含有 4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮。

16. 权利要求 8 的产品，其中含有 3-羟基曲酸。

说明书

稳定的抗坏血酸无机盐液体 组合物及其制备方法和用途

发明领域

本发明涉及稳定的维生素 C 浓缩组合物，其可用于制备成品，如化妆品和皮肤用制品，食品，例如加工的食品、饮料和营养添加剂，以及用于肠道和非肠道给药的药用、牙用、眼用和外科用组合物。

另一方面，本发明涉及由这种浓缩组合物制备的成品。

本发明的另一方面还涉及制备该浓缩组合物和成品的方法。

另一方面，本发明涉及应用该成品的方法。

背景技术

已知维生素 C 具有许多生物功能，例如可作为伤口愈合促进剂，用于防治牙周病，作为酶辅因子，作为维生素 E 消耗的“保护”剂(“sparing”agent)，作为胶原合成促进剂等。已知维生素 C 能抵抗含氧自由基，包括过氧化物和羟基。这些氧化自由基是在各种正常和病理条件下自体内产生的，已知维生素 C 能改善由含氧自由基造成的症状，例如晒伤、白内障、早老化以及许多其它退化现象。

由于维生素 C 的有益效果，已对配制维生素 C 液体组合物进行了多种尝试。但由于其特殊的不稳定，特别是在高 pH 条件下的不稳定，药理学家和其他本领域的科学工作者难于配制出能用于制备各种成品的稳定的液体维生素 C 组合物。

特别希望提供维生素 C 的浓缩组合物和由这些浓缩组合物制备的成品，其应具有改进的在酸性不太低的条件下的物理和化学稳定性。

还尤其希望提供特别适用于制备各种成品的维生素 C 浓缩组合物，这些成品包括化妆品，药品，药品中包括皮肤用、牙用、眼用和外科用成品、伤口愈合剂等，以及各种食品，例如加工食品、饮料、营养添加剂等。

现有技术

美国专利 2822317(Gulesich 等人)公开了一种液体含水组合物,其中含有 L-抗坏血酸(包括抗坏血酸基脂肪酸酯)、亚铁盐(包括硫酸亚铁、乳酸亚铁、葡糖酸亚铁、琥珀酸亚铁、谷氨酸亚铁和柠檬酸胆碱和配合物盐),以及 C₅-C₆多羟基醇。该组合物据称在 pH=2.0-3.5 条件下具有“令人满意”的稳定性。

美国专利 5587149(Punto 等人)公开了抗坏血酸的聚乙二醇(PEG)溶液,然后将其在聚硅氧烷流体中乳化形成聚硅氧烷包(抗坏血酸+PEG)型乳化体,其是物理“稳定的”,在某种意义上它们“不会出现乳状液分层、沉淀或相分离”。但为防止抗坏血酸的化学降解,这些乳化体要装入“扭开式”明胶胶囊中。

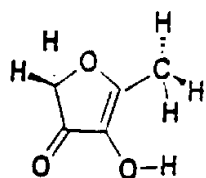
美国专利 4938969(Schinitzky 等人)公开了一种组合物,其中包括存在于“组织相容性载体”(例如矿物油+芝麻油+甘油+PEG)中的抗坏血酸、酪氨酸和水溶性锌盐如硫酸锌,但并未报道该组合物的化学或物理稳定性。

美国专利 5536500(Galey 等人)回顾了几种用于维生素 C 的稳定方法,包括物理技术(例如加入沸石等),对抗坏血酸分子的化学改性,如与维生素 E 相混合转化成磷酸二酯,并且因形成磷酸根、硫酸根、醚或酯官能团而令其烯二醇基官能化。其中公开了肉桂酸的抗坏血酸基酯,但对该存在于液体载体中的酯的物理或化学稳定性未做报道。

美国专利 5140043(Darr 等人)公开了存在于水-(甘油或多元醇)载体中的抗坏血酸(或还原类似物)。其中声称其具有适宜的 12 周的贮存稳定性($\approx 100\%$ 抗坏血酸存留率),只要水与甘油/多元醇载体之比较高(例如至少为 1:1),并且 pH 应保持在 ≤ 3.5 。

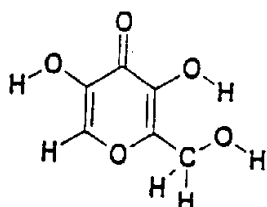
美国专利 5350733(Schweikert 等人)报道了含有脂溶性成分的液体组合物,经稳定化可防止“微生物变质”达 6 个月,其中是将脂溶性成分分散于含有抗坏血酸基脂肪酸酯(棕榈酸抗坏血酸基酯)“乳化剂”的甘油或甘油-水连续相中。

美国专利 5736567(Cantin 等人)公开了抗坏血酸-多元醇-油的含



4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮

该组合物和反应产物中还包含 3-羟基-曲酸，即：



3-羟基-曲酸

根据以下详述并结合附图，对本领域技术人员来说，本发明的其它方面和特征将是显而易见的。

附图简述

在附图中：

图 1a 所示的是根据美国专利 5140043(Darr 等人)制备的典型现有技术组合物中主要成分的高效液相色谱法的谱图。图 1b 所示的是除不含抗坏血酸组分之外含有其它相同组分的对照组合物的谱图；

图 2a 所示的是本发明的维生素 C 浓缩组合物中主要组分的高效液相色谱法的谱图，其中含有锌化合物。图 2b 所示的是除不含抗坏血酸无机盐组分之外含有其它相同组分的对照组合物的谱图；

图 3a 所示的是本发明的维生素 C 浓缩组合物中主要组分的高效液相色谱法的谱图，其中不含锌化合物。图 3b 所示的是除不含抗坏血酸无机盐组分之外含有其它相同组分的对照组合物的谱图；

图 4a 和 4b 所示的是图 2a 和 3a 所代表的浓缩组合物中主要组分的三维高效液相色谱法示意图，其中 x 轴代表的是存留时间(分钟)，y 轴代表的是吸光度(随机检测器反应单位)，z 轴所示的是二极管阵列检测器扫描光的波长(nm)；以及

图 5a 和 5b 是将典型的商购液体维生素 C 组合物的稳定性(图 5a)与本发明的浓缩维生素 C 组合物的稳定性(图 5b)进行的对照，其中本发明的组合物含或不含醛糖酸类组分，并且含或不含锌组分。

定义

用于本发明的术语定义如下:

“抗坏血酸无机盐”是指抗坏血酸的可药用盐,包括抗坏血酸根阴离子与可药用的碱金属元素(钠、钾等)、碱土金属元素(钙、镁等)或过渡元素(铜、铁、锌、铬等)的阳离子形成的盐和配合物。

“液体”是指乳液(lotion)和粘性膏霜,其外形与盛装用的容器的形状相符,以及本身有形的凝胶、糊剂等。

“醛糖酸类”组分是指醛糖酸(甘油酸的简称),及其无毒盐(例如,钠、钾、钙等),及其开链和环状缩聚物,即开链醛糖酸酯、醛糖-内酯和醛糖-交酯。

本发明浓缩组合物的“pH”是将被测液体用 10 份水稀释,经电位滴定测出的,见于美国药典 XXIII [“美国药典/国家配方手册(USP 23/NF 18)”, United States Pharmacopeial Convention, Inc. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852 USA(1995)]。

“稳定性”是指组合物保持至少 90% 其营养功能或药物效价强度(抗坏血酸盐浓度)的能力,其中是根据阿仑尼乌斯方程,在室温(22℃)下,或在升温条件下以及向室温转化时进行测定,其中涉及化学反应对于活化能和绝对温度的速率常数。

发明详述

本发明的浓缩组合物适于经进一步加工制成具有不同粘度的多种成品,从流体到粘性膏状乳液,或者是本身有形的糊剂和凝胶,甚至可以是半固体棒剂,这要视与浓缩组合物相混合的其它组分而定。

虽然浓缩物最初配制成易于加工的“浆剂”,但浓缩组合物还可进一步配制成中间粘度的“膏霜”乳化体。同样,可将“膏霜”形式的浓缩物方便地加入现成的乳化体基质—常用于各种成品的基质,例如化妆品、皮肤用制品等,无需成品厂商对方法步骤和设备进行大幅度改造。

适用于实施本发明的抗坏血酸无机盐是易于购得的高纯度商用产品。如果采用一种抗坏血酸无机盐,目前优选采用抗坏血酸钙,不过

根据不同的成品，可采用两种或多种抗坏血酸无机盐。抗坏血酸无机盐的浓度可占浆剂浓缩产品的 1% (重量) 以下到最高 80% (重量)，该浓度可随所需的浆剂粘度、溶剂中所采用的抗坏血酸无机盐的溶解度或所用的溶剂混合物的不同而变化。例如，二水合抗坏血酸钙在不同的多元醇中的溶解度会从在丁二醇或某些纯聚乙二醇中的 1% (重量) 变化为在纯甘油中的 40-50% (重量)，在 70% 的山梨醇中为 50-60% (重量)，在 70% (重量) 低分子量聚乙二醇中的溶解度则为 75-80% (重量)。作为对照，抗坏血酸钠在纯丁二醇和纯聚乙二醇中溶解度基本为 0，而在 100% 甘油中的溶解度为 15-20% (重量)，在 70% 山梨醇中的溶解度为 30-35% (重量)。

虽然根据不同成品的最终用途，抗坏血酸钙是目前优选的，但采用其它可药用的抗坏血酸无机盐例如抗坏血酸的镁盐、钠盐、钾盐和/或锌盐以及它们的混合物也是有效的。

醛糖酸类化合物可购自厂商，例如高纯度的苏糖酸钙可以 L-苏糖酸半钙盐的形式购自 Farmak Olomouc，由 Helm New York (Piscataway, NJ.) 分销。或者优选该醛糖酸类组分是得自美国专利 4822816、4968716 和 5070085 (Markham) 和相应的国外专利中制备的产品。这些抗坏血酸无机盐-醛糖酸类组分的混合物可在国际范围内购自 Inter-Cal 公司 (Prescott, Arizona, U. S. A) 的商品名为 Ester-C® 牌的抗坏血酸无机盐类。如果采用这些抗坏血酸无机盐-醛糖酸类组分的混合物，抗坏血酸无机盐与醛糖酸类化合物的重量比约为 99:1，或者抗坏血酸盐与醛糖酸类化合物的两部分的重量比约为 80:1。如果采用单独的醛糖酸类化合物原料 (例如苏糖酸钙) 作为醛糖酸类组分时，本申请人优选采用的抗坏血酸盐与醛糖酸类化合物两部分的重量比应与采用 Ester-C® 抗坏血酸无机盐所达到的该重量比类似、即 80:1。重量比较高会降低醛糖酸类化合物部分的绝对浓度，产品至少部分有效。浓度较低会令醛糖酸类化合物部分的绝对浓度增高，并非有害，但会受醛糖酸组分的钙盐在多元醇介质中的低溶解度的限制。醛糖酸类组分能增强由本发明液体组合物制备的成品中的抗坏血酸无机盐在局部、肠

道内和非肠道的功效。这与上述的 Markham 专利中述及的能增强各种维生素 C-醛糖酸组分在肠道中的功效相类似。

对用于本发明的有机多元醇溶剂进行选择以适于药用，它们应能溶解浓缩物中的抗坏血酸无机盐、醛糖酸类组分和任选加入的锌组分、水分，并能增强抗坏血酸盐组分的稳定性。目前，本申请人优选采用可商购的甘油（其一般含有 5% 或 5% 以下的水）和可商购的山梨醇（其一般是饱和水溶液（70%））的混合物。出于经济和功能方面的考虑，本申请人一般优选减少溶剂中的水含量。虽然商购的甘油和山梨醇混合物并非完全无水，但其它高浓度的溶质会通过与其溶剂的羟基经氢键键合、和/或与抗坏血酸无机盐阳离子或其它溶质的阳离子络合而降低水的化学活性。其它适用的多元醇包括丙二醇、乙二醇、丁二醇和基本不定分子量的聚乙二醇，以及称为糖醇的成分，例如：木糖醇，以及它们与其它多元醇的混合物。

可完全采用一种溶剂制备这类浓缩组合物，例如采用甘油或山梨醇，或采用溶剂混合物。对溶剂的最终选择视经济条件和其它相关因素而定。有时维生素 C 在山梨醇溶剂中的稳定性要比在纯甘油中的稳定性强。尽管还要考虑其它因素，但至少出于对维生素 C 稳定性的考虑，适于采用丙二醇，其它因素例如还有皮肤渗透辅助作用，可规定至少采用一定量该溶剂与其它多元醇的混合物。

如果本发明浓缩组合物中含有锌化合物，则本申请人目前优选采用的锌化合物的用量为抗坏血酸无机盐与锌化合物的重量比约为 40:1，尽管低重量比不会造成危害，高重量比也至少是部分有效的。锌化合物可以可商购的高纯度可药用的锌盐的形式购得，目前优选二水合乙酸锌。另外，这些浓缩组合物中的锌组分可以是单独应用的抗坏血酸锌，或以与醛糖酸（例如，蔗糖酸盐）的混合物的形式应用，如购自 Inter-Cal 公司（Prescott, Arizona, U.S.A）的 Ester-C® 牌抗坏血酸无机盐产品。如果采用抗坏血酸锌作为供锌源，则应对其它与抗坏血酸锌共同作用的抗坏血酸无机盐的用量进行调整。大量生物医学文献披露了局部施用锌在伤口愈合、烧伤治疗和结缔组织修复中疗效，其

中多数文献认识到锌和维生素 C 的协同效果。从本发明浓缩物制备的产品中的维生素 C 和锌除具有类似的肠道内和非肠道用疗效之外，浓缩组合物中含有锌还能促进浓缩组合物中特殊组分的生成，该组分可由下述的高效液相色谱法确定出。

制备本发明浓缩组合物的方法并不严格，本领域技术人员可通过以下所披露内容对所述方法进行各种改进。一般是将干组分即抗坏血酸无机盐，以及任选的锌化合物和/或醛糖酸混合物分别与溶剂混合，其中溶剂已预热到 70-90℃，优选 50-90℃。搅拌各组分的悬浮液直至其完全溶解。经冷却，产品呈粘稠但“可倾倒”的液体，即“浆剂”，颜色由淡黄至蜜色。

本发明的优选实施方案中，浓缩物成品的粘度可降低，浓缩产品的颜色会在贮存中变深，可通过以下方法改善产品颜色的稳定性：首先在搅拌、蒸气加热条件下，在夹套式反应器中将溶剂仅加热至约 50-90℃，在加热的溶剂中溶解醛糖酸类化合物和任选的锌组分，然后当剩余组分溶解于溶剂-醛糖酸类化合物溶液时终止外加热。当所有组分均溶解后，浓缩产品的最终温度可提高，适宜的是不高于约 60℃。

为进一步改善浓缩产品中维生素 C 的贮存稳定性，优选在无氧条件下混合各组分，采用无氧惰性气体层，如氮气或二氧化碳。这可通过在一经覆盖的、带有通风口的混合器中鼓入惰性气体而完成，从而从混合器中去除空气。否则混合器叶轮的空化作用会在混合器中引入空气，从而在混合操作中造成各组分的氧化。根据优选实施方案，经加速老化试验(见下)表明：本发明的各种浓缩组合物产品在室温下经 25 个月仍能保存大于 95% 的初始维生素 C 的功效。

由这些浓缩组合物制备乳化体时，先在升温(例如 70℃)条件下(或在低于油相组分和抗坏血酸无机盐的热分解温度的条件下)将浓缩组合物与常用组分混合制备第一相，常用组分包括蜡、油、基质、防腐剂和乳化剂。制备水相时可在蒸馏水中加入防腐剂、着色剂和/或香料和/或矫味剂，加热至大约同样升高温度，至约例如 70℃。将加热的油相置于搅拌混合器中，混入浓缩组合物，形成细腻乳化体。然后经

搅拌缓慢加入水相，再持续混合几分钟。然后将热乳化体(一般是粘稠的，但难于倾倒)转入包装容器中。

或者，可采用本领域熟知的技术将本发明的浓缩组合物加入乳化体水相中，或者可将附加的可溶于或悬浮于多元醇的组分(生物或药物活性成分、防腐剂、矫味剂、芳香剂等)直接溶解或悬浮于浓缩组合物中，形成本领域技术认可的成品。

实施例

以下提出的实施例用于理解本发明，并用于说明目前优选的实施方案。它们仅用于说明，对由权利要求书所限定的本发明的范围不构成任何限制。

实施例 1

本实施例说明了本发明典型的“浆剂”浓缩物的制备。

将 119.05g 70% 的山梨醇溶液加热至 70-90℃。加入 0.57g 苏糖酸钙，搅拌该悬浮液，直至苏糖酸盐完全溶解。在热的苏糖酸盐溶液中加入 3.32g 二水合乙酸锌，搅拌该混合物直至乙酸锌完全溶解。加入 119.05g 100% 甘油，将混合物加热至 50-90℃。在热的山梨醇/甘油溶液中加入 48.20g 二水合抗坏血酸钙，持续搅拌直至其完全溶解。经冷却得到粘稠溶液，该溶液是粘性可倾倒的淡黄色浆剂液体。所得浓缩物的 pH 为 6.65。该浓缩组合物中除抗坏血酸根外不含其它阴离子，该组合物为：

维生素 C	13.64% (重量)
钙	1.59
锌	0.34
苏糖酸	0.17
多元醇(含微量水)	69.74
水(总量)	13.90

实施例 1a

本实施例说明了本发明中含有抗坏血酸钠的浓缩产品的制备。

将 842.2g 70% 的山梨醇溶液加热至 60℃。加入 2.00g 蔗糖酸钙，搅拌该悬浮液，直至蔗糖酸盐完全溶解。在热的蔗糖酸盐溶液中加入 154.80g 抗坏血酸钠，搅拌该混合物直至抗坏血酸钠完全溶解。经冷却得到粘稠可倾倒的淡黄色浆剂液体产品。

该液体浓缩组合物产品中除钠离子外不含其它阳离子，该组合物为：

维生素 C	13.7% (重量)
钠	1.8
蔗糖酸	0.17
多元醇(含微量水)	59.01
水(总量)	25.29

与实施例 1 的产品相比，该维生素 C 稳定的浓缩产品的颜色浅，具有改进的颜色稳定性，粘性低。

实施例 2

本实施例说明了由实施例 1 的浓缩组合物制备化妆品膏霜成品或局部用产品。(所有浓度均以重量百分比计)

I 相(水相)

水(去离子)	67.52
咪唑烷基脲	0.20
着色剂和香料(任选)	0.51

II 相(油相)

矿物油	5.04
凡士林	0.52
羊毛脂	0.55
鲸蜡醇	1.12
硬脂醇	0.70
硬脂酸	1.60
三乙醇胺	0.24
豆蔻酸异丙酯	1.38

单硬脂酸甘油酯	4.12
角鲨烯	0.72
硅油	1.13
蜂蜡	0.62
脱水山梨醇单硬脂酸酯 (Span 60)	0.54
聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯	0.66
(吐温 61)	

聚氧乙烯 20 十六烷基醚 (Brij 58)	0.96
聚氧乙烯 40 硬脂酸酯 (Myrj 52)	1.34
辛酸/癸酸三甘酯	1.44
三甘酯 (橄榄油)	1.51
对羟基苯甲酸丙酯	0.12
对羟基苯甲酸甲酯	0.17
维生素 C 浓缩组合物 (实施例 1)	7.29

将 I 相的组分溶解, 并将 I 相加热至 70℃。将 II 相组分加热至 70℃使其一同融化, 加入最终组分维生素 C 浓缩组合物。采用旋转混合器搅拌 II 相, 同时以细流形式倾入 I 相。搅拌混合相直至混合物冷却至约 45-50℃, 将膏霜产品转入盛装容器中。

将含有实施例 I 浆状浓缩组合物的油相与水相混合制备成品制剂 (约合 7.3% (重量) 浓缩组合物) 时, 可制成宜人的膏状乳化体, 具有极好的维生素 C 稳定性, 并且因浓缩组合物中所含的多元醇而具有极好的保湿及润肤特性。该乳化产品的最终组成是:

维生素 C	1.00% (重量)
钙	0.12
锌	0.025
蔗糖酸	0.013
多元醇 (含微量水)	5.11

乳化成品的 pH 为 5.3, 并可通过加入较高浓度三乙醇胺使其酸性减弱。

实施例 2a

本实施例说明了采用本发明浓缩组合物(例如实施例 1 或 1a 的浓缩组合物)制备食品。

将 500ml 干燥粒状糖加入 125ml 水中和 125ml 玉米糖浆中, 搅拌该混合物并在 150℃ 下煮沸。中止加热加入樱桃口味的调味剂进行调味, 并达到所需颜色。加入达到所需维生素 C 含量所必需量的实施例 1 的浓缩产品, 例如达到 30mg 维生素 C/每克“糖果”食品。经足够时间充分搅拌该浓缩组合物和糖浆基质, 使浓缩产品充分分散。将一部分所得的热浓缩糖浆混合物转入制糖模子中, 冷却形成富含维生素 C 的硬糖。

实施例 3

本实施例说明了用于表征本发明浓缩产品的高效液相色谱法的步骤, 并与现有技术中的这些浓缩组合物进行对照。

采用加装有二极管阵列检测器的 Hewlett-Packard 1050 型仪器进行高效液相色谱法(HPLC)。采用 Phenomenex“Luna 2”反相 5 微米 C-18 色谱柱(4.6×250mm 分离柱; 4.6×30mm 保护柱)。流动相是由正磷酸将 pH 调节至 5.3 的 0.2% (体积/体积) 二环己胺。所有溶液在使用前均采用 0.2 微米尼龙过滤器进行过滤。为了便于对照, 色谱法试样的最终浓度应调节至在流动相(见上)中稀释的抗坏血酸盐约为 0.3% (w/v), 在色谱柱中注入 100 微升。采用相同的流动相进行等度洗脱。波长检测采用的是范围在 200 - 360nm 的二极管阵列检测器。2 维高效液相色谱谱图可表明在 X 轴的柱保留时间(分钟)和在 Y 轴的检测器于 200nm 的应答(吸光度)。3 维高效液相色谱法谱图可表明在 X 轴的柱保留时间(分钟), 和在 Y 轴的吸光度(在二极管检测器应答部件中), 以及 Z 轴的二极管阵列检测器的光扫描波长。

实施例 4

本实施例说明了对美国专利 5140043(Darr 等人)公开的维生素 C 产品以及不含维生素 C 的对照产品的制备。

试样的制备: 将 10.0g 抗坏血酸转入 100ml 量瓶中。加入 80.0ml 去

离子水，溶解抗坏血酸。加入丙二醇使最终体积达到 100ml。

对照样的制备：在 100ml 量瓶中加入 80.0ml 去离子水。加入丙二醇使最终体积达到 100ml。

高效液相色谱法步骤：将 7.5g 上述试样和对照制剂转入 100ml 量瓶中。在量瓶中加入去离子水并使所述样品完全溶解，并经适当混合。将 4.0ml 各溶液分别转入 10ml 的各烧瓶中，加入高效液相色谱法的流动相达到标示体积。试样均经 0.2 微米过滤器过滤，并分别注入 100 微升上柱。所得的色谱图见图 1a(试样)和图 1b(对照样)。

实施例 5

本实施例说明了对美国专利 4983382 公开的维生素 C 产品以及不含维生素 C 的对照产品的制备。

试样的制备：将 5.0g 抗坏血酸、10.0g 去离子水、21g 丙二醇和 61.1g 乙醇转入 100ml 烧瓶中。将烧瓶置于声波振荡器中，发现抗坏血酸完全溶解。

对照样的制备：将 10.0g 去离子水、21g 丙二醇和 61.1g 乙醇转入 100ml 烧瓶中。将烧瓶置于声波振荡器中，发现抗坏血酸完全溶解。

附图详述

图 1a 和 1b 所示的是现有技术中典型的液体抗坏血酸溶液产品，其中除含有溶剂前沿峰 1 和原装的抗坏血酸组分峰 2 之外不含任何主要组分。如图所示，图 1a 的峰与图 1b 中所示对照样的相同，只是其中抗坏血酸峰 2 出现在保留时间 26 - 30 分钟处，溶剂干扰峰出现在 4.3 分钟处。

图 2 和图 3 所示的分别为本发明典型的浓缩组合物的高效液相色谱图，其中采用及不采用锌组分进行制备，但不加蔗糖酸盐。图 2a 和 3a 是含有抗坏血酸盐的被测制剂；图 2b 和 3b 是不含抗坏血酸盐的对照制剂。很明显，图 2a 和 3a 中在溶剂前沿峰 1(保留时间 2 - 3 分钟)

和苏糖酸盐峰 4(保留时间约 18 分钟)及抗坏血酸盐峰 2(保留时间 26 - 32 分钟)之间都存在代表一种化合物的主峰 3, 在各组分各自的对照谱图 2b 和 3b 上未出现。这确定了两种情况下出现非抗坏血酸盐峰 3 所示的化合物是因为组合物中抗坏血酸盐组分以及锌的存在促进了该非抗坏血酸盐峰 3 所示的化合物的生成。应注意的是苏糖酸盐是在制备典型的浓缩组合物时形成的, 尽管其不是作为起始原料有意加入的。

图 4a 和 4b 是采用二极管阵列检测器收集到的三维高效液相色谱谱图, 其中更清楚地显示出代表上述化合物的峰 3, 该峰出现在溶剂前沿峰 1 和抗坏血酸峰 2 及苏糖酸盐峰 4 之间。在这些谱图中, 保留时间为 X 轴(左右向), 检测器应答(吸收度或吸光度)为 Y 轴(垂直), 检测器波长为 Z 轴(前后向)。分别采用与图 2a 和 3a 相同的色谱数据作图 4a 和 4b, 但其中仅截取了约 26 分钟前抗坏血酸盐洗脱大峰出现前的洗脱图, 以便清楚地表明在制备浓缩组合物时形成的其它化合物的位置。图 4a 和 4b 中峰 3 出现在保留时间约 13 - 14 分钟之间, 吸光度最大值约为 285nm。在约 285nm 处凸现的该峰在 200nm 处几乎没有吸收, 这是常规高效液相色谱法测定常用的波长。峰 3 所示的化合物是 4-羟基-5-甲基-3(2H)-呋喃酮。呋喃酮衍生物在本发明浓缩组合物中的含量约为 0.001 - 0.1% (重量)或更高。

本发明的浓缩组合物还含有 3-羟基曲酸, 该化合物由图 4a 中的峰 3a 表征。曲酸衍生物是已知的皮肤增白剂。根据本申请人目前所知, 本发明浓缩组合物中曲酸衍生物的用量约为 0.001 - 0.1% (重量)或更高。

无论用于制备浓缩组合物的反应混合物中含或不含醛糖酸类化合物, 本发明浓缩组合物中均含有如上鉴别的呋喃酮和曲酸衍生物。

图 5a 所示的是基于美国专利 5140043 (Darr 等人)的典型的市售液体维生素 C 组合物的稳定性。

图 5b 表明了本发明典型的浓缩组合物中维生素 C 优异的稳定性, 说明了其中含有不同的抗坏血酸盐、醛糖酸类化合物、锌和多元醇组

分的四种不同混合物相比较的稳定性。这些浓缩组合物中抗坏血酸盐(10-15% (重量) 抗坏血酸钙形式的维生素 C) 的浓度不同, 含或不含附加的醛糖酸类化合物(苏糖酸盐), 含或不含其它微量元素(锌), 并且所用溶剂含有不同比率的多元醇(甘油 : 70% 山梨醇)。

测定四种组合物中每种稳定性, 其中将试样混合物在 22℃ (室温) 或 40℃ (加速老化) 下, 经色度法测定抗坏血酸盐的剩余量。由于升温可促进化学分解, 加速老化试验的时标调节至“室温”, 这是经阿仑尼乌斯方程预测得出的适用的因子。本发明的各种浓缩组合物在室温下经 25 个月后仍保持高于 90% 的初始维生素 C 的功效(图 5b)。相反, 商购的维生素 C 液体组合物仅能在约 1 个月时保持 90% 初始功效(图 5b)。

以上对本发明进行了说明, 从而使本领域技术人员理解和实施, 并明确了目前优选的实施方案。

说明书附图

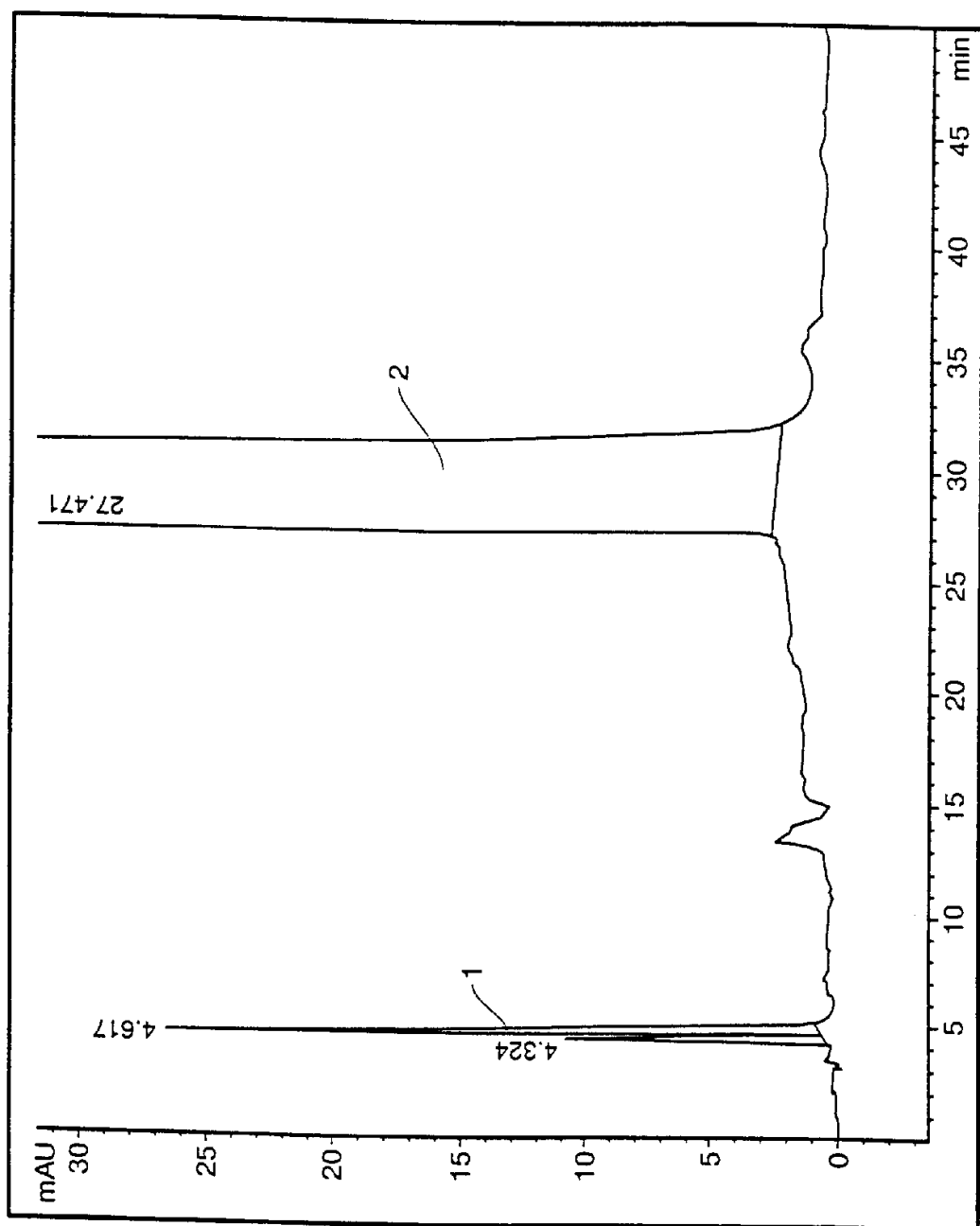


图 1a

000730

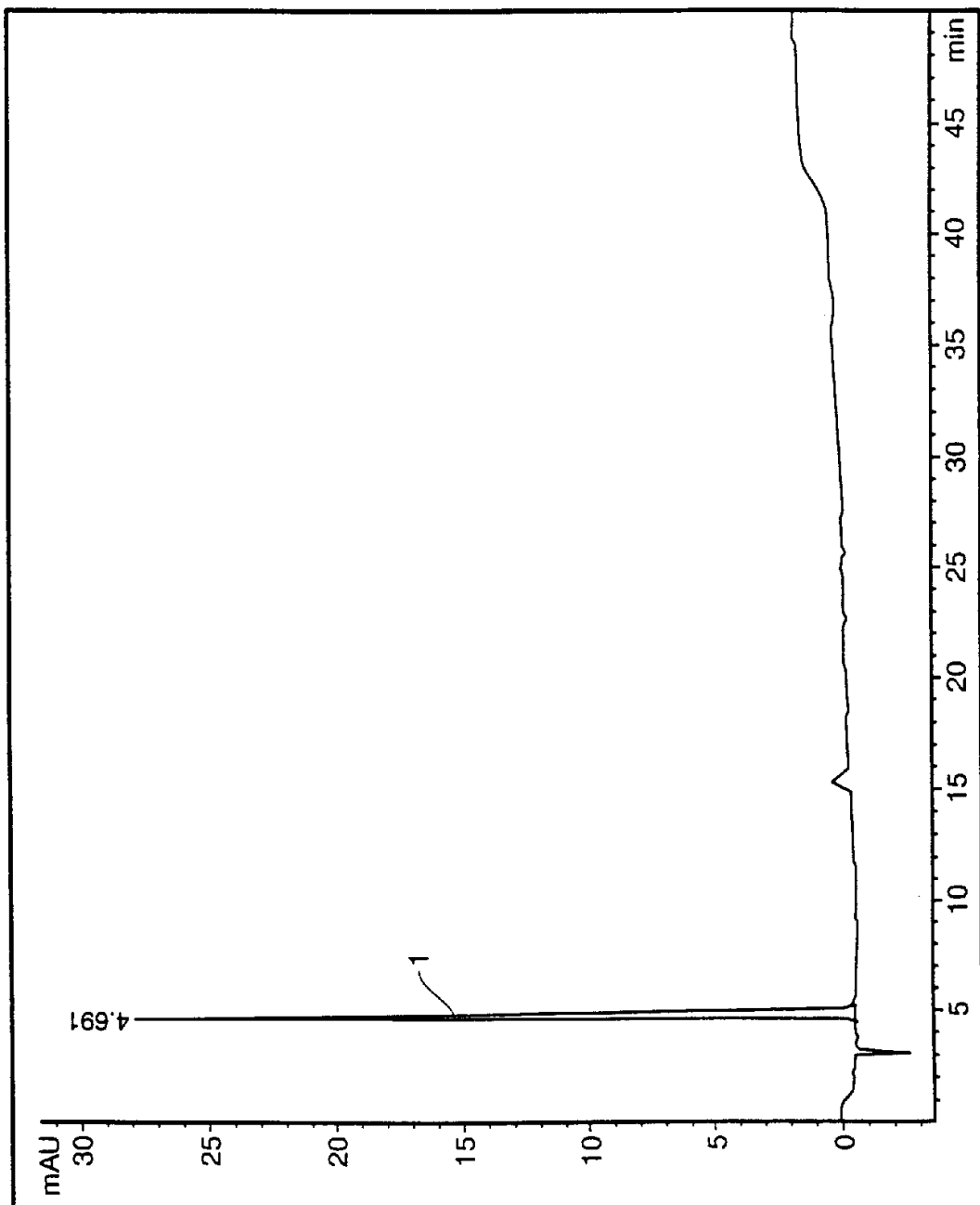
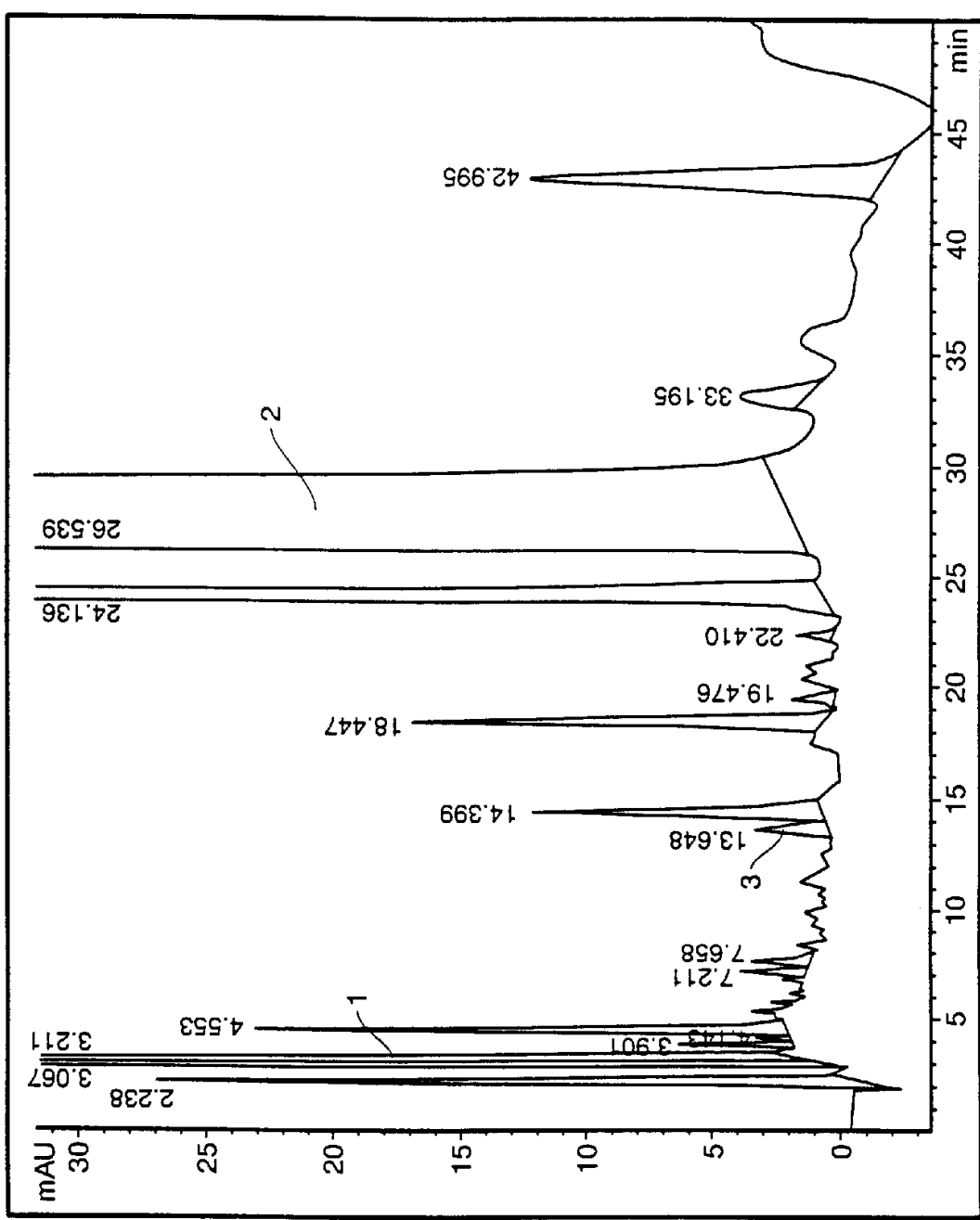


图 1b

00730



2a

07.30

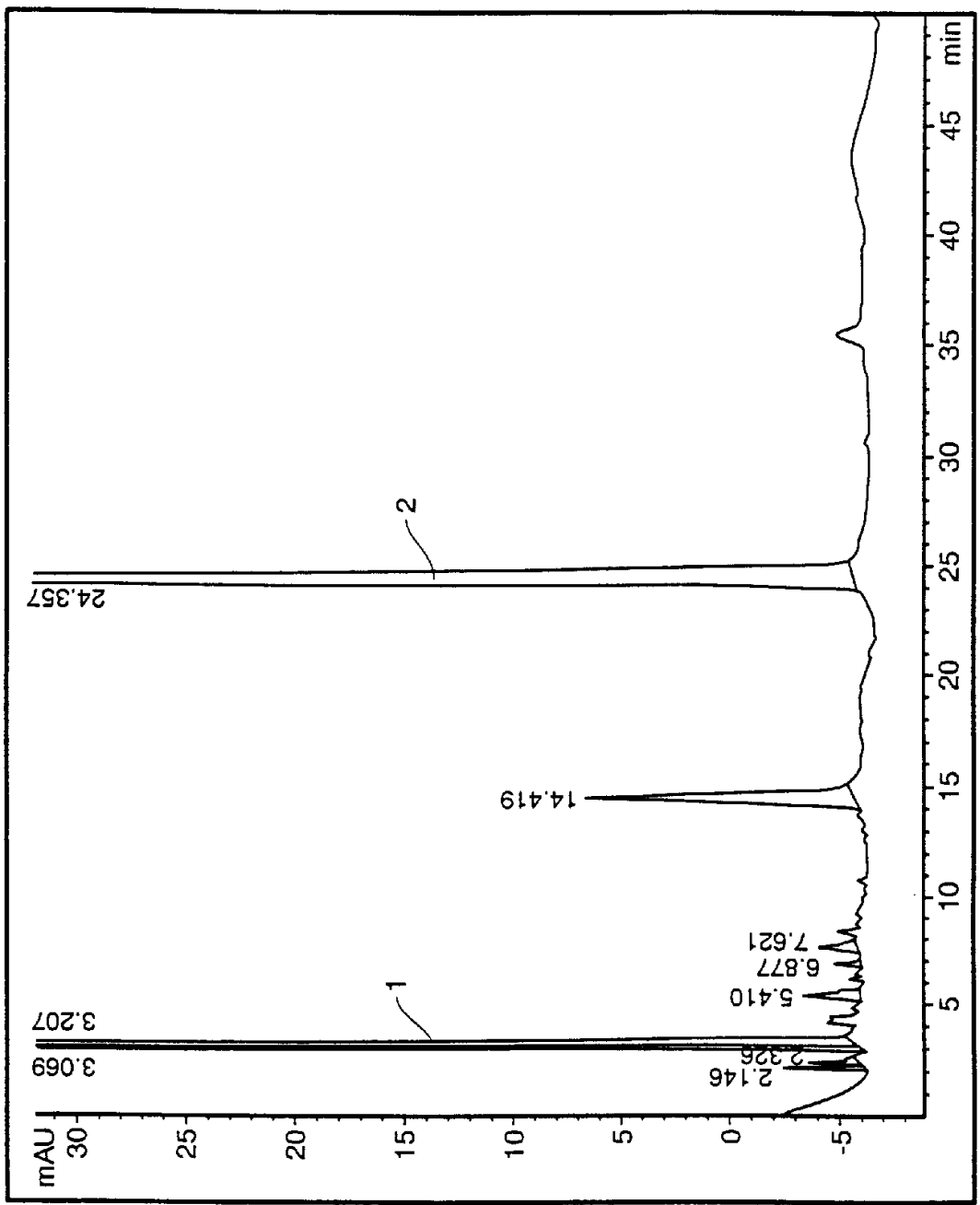


图 2b

00:07:30

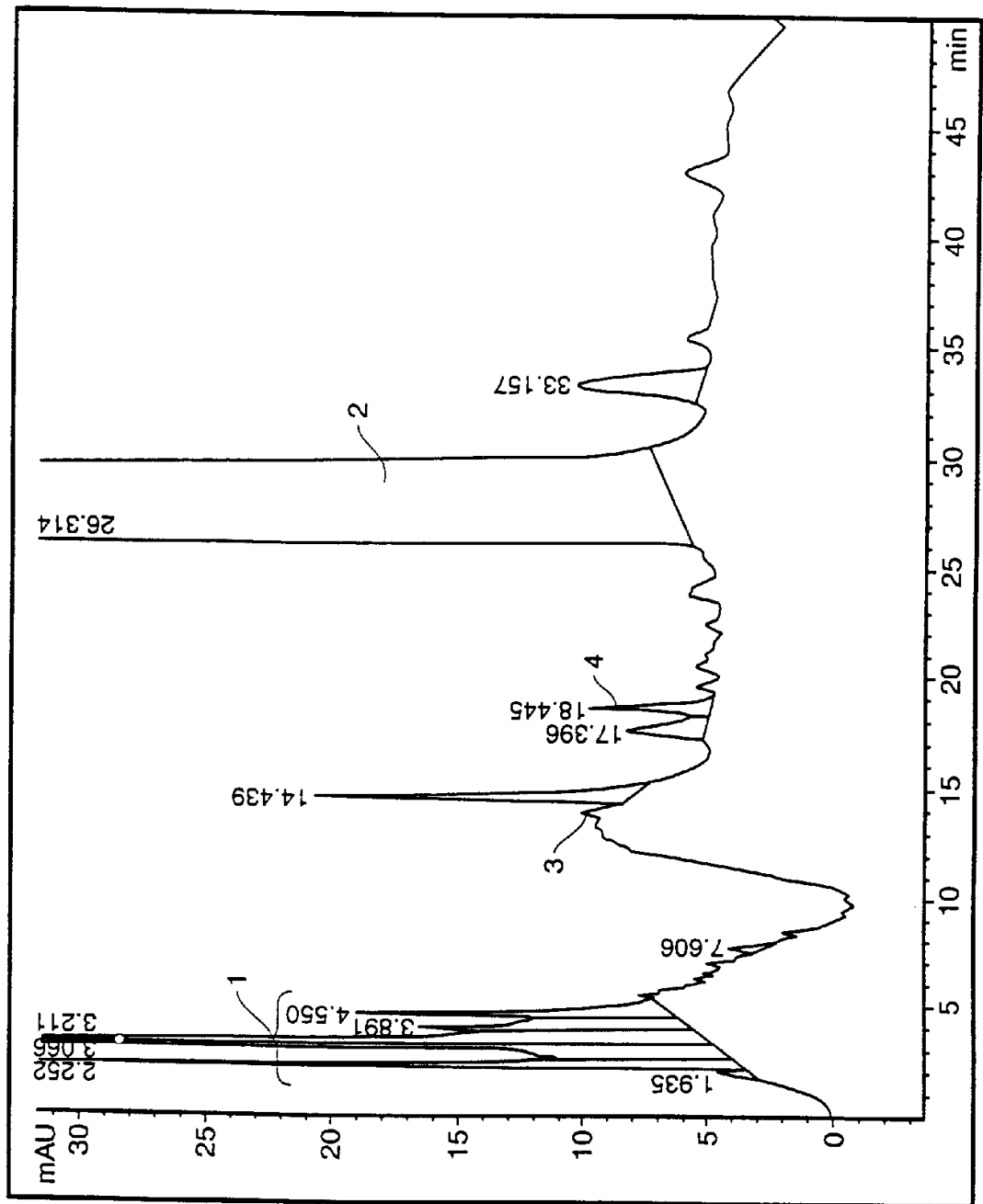


图 3a

00-07-30

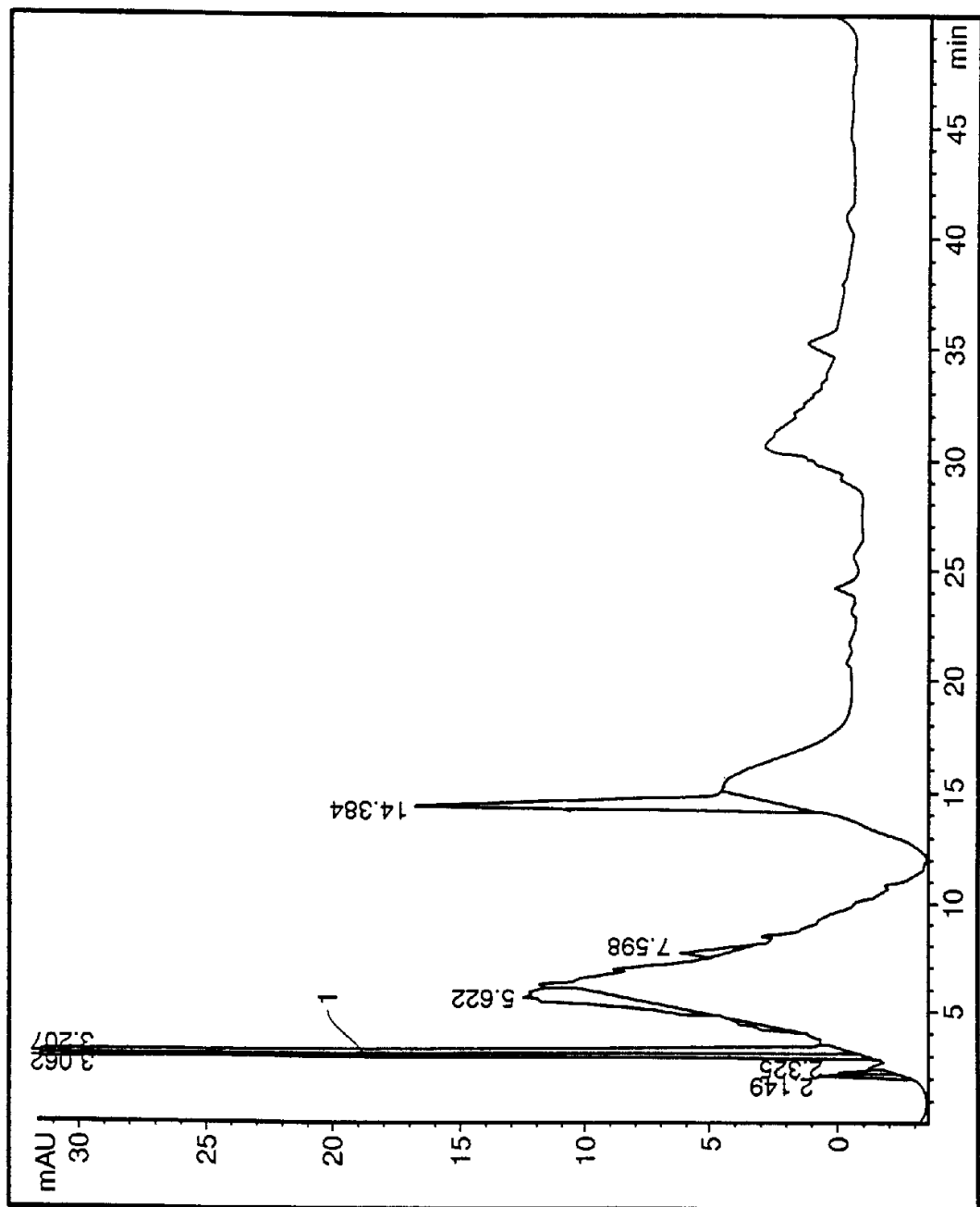
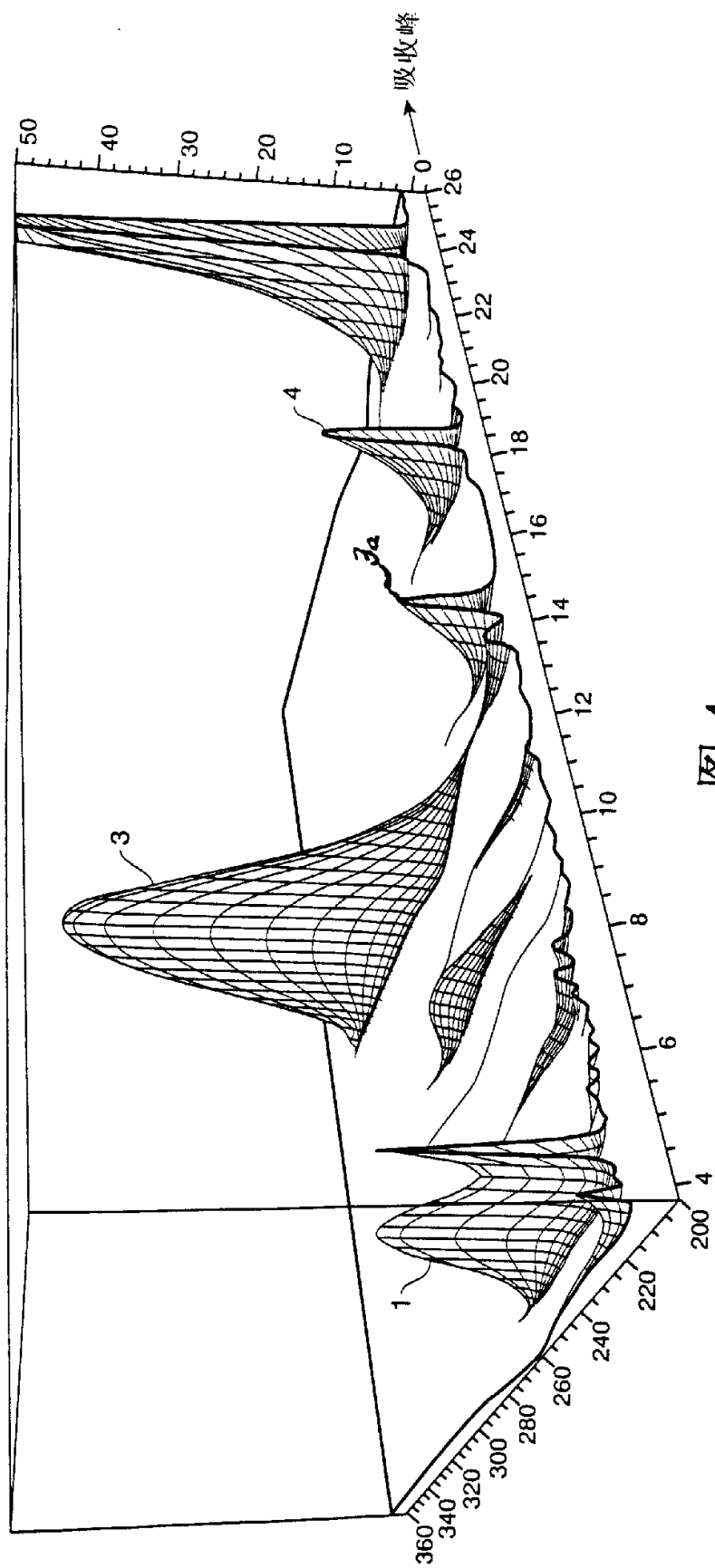


图 3b



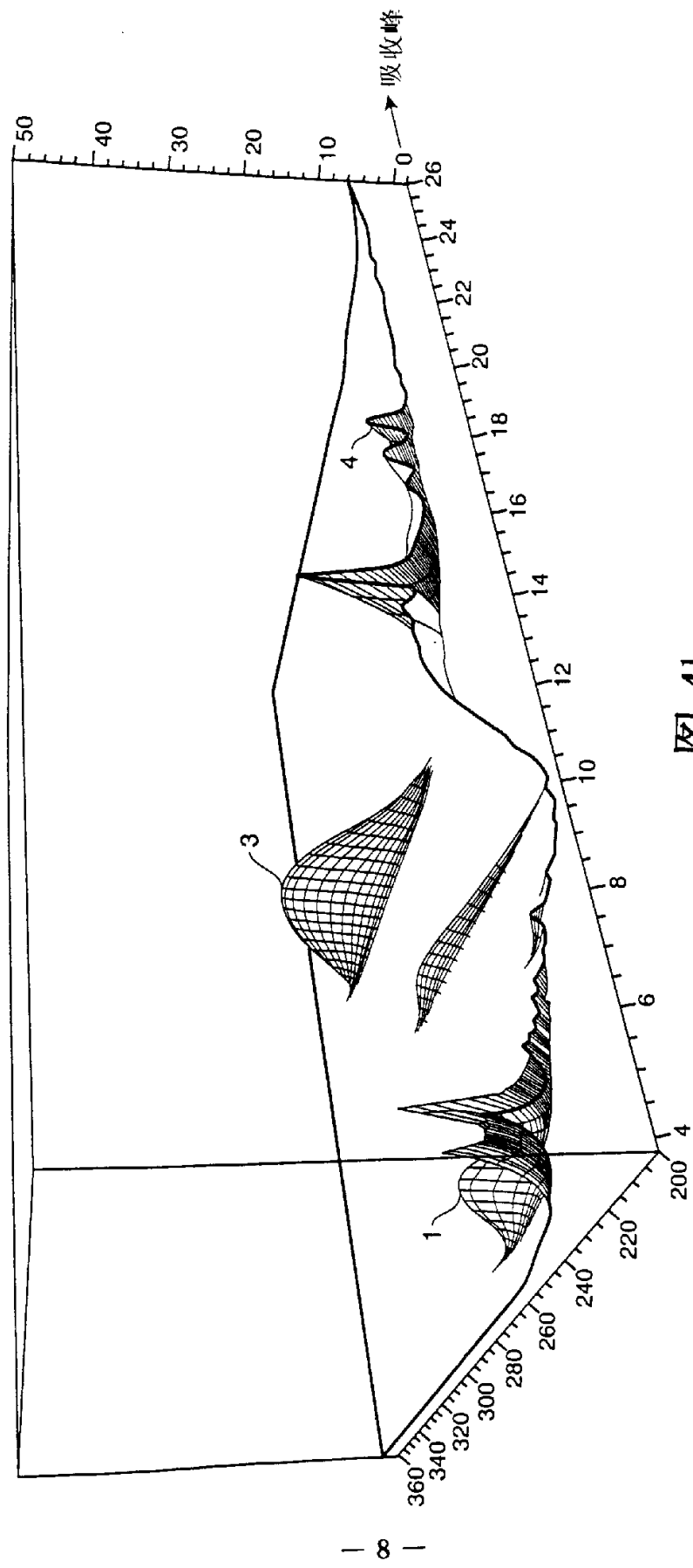


图 4b

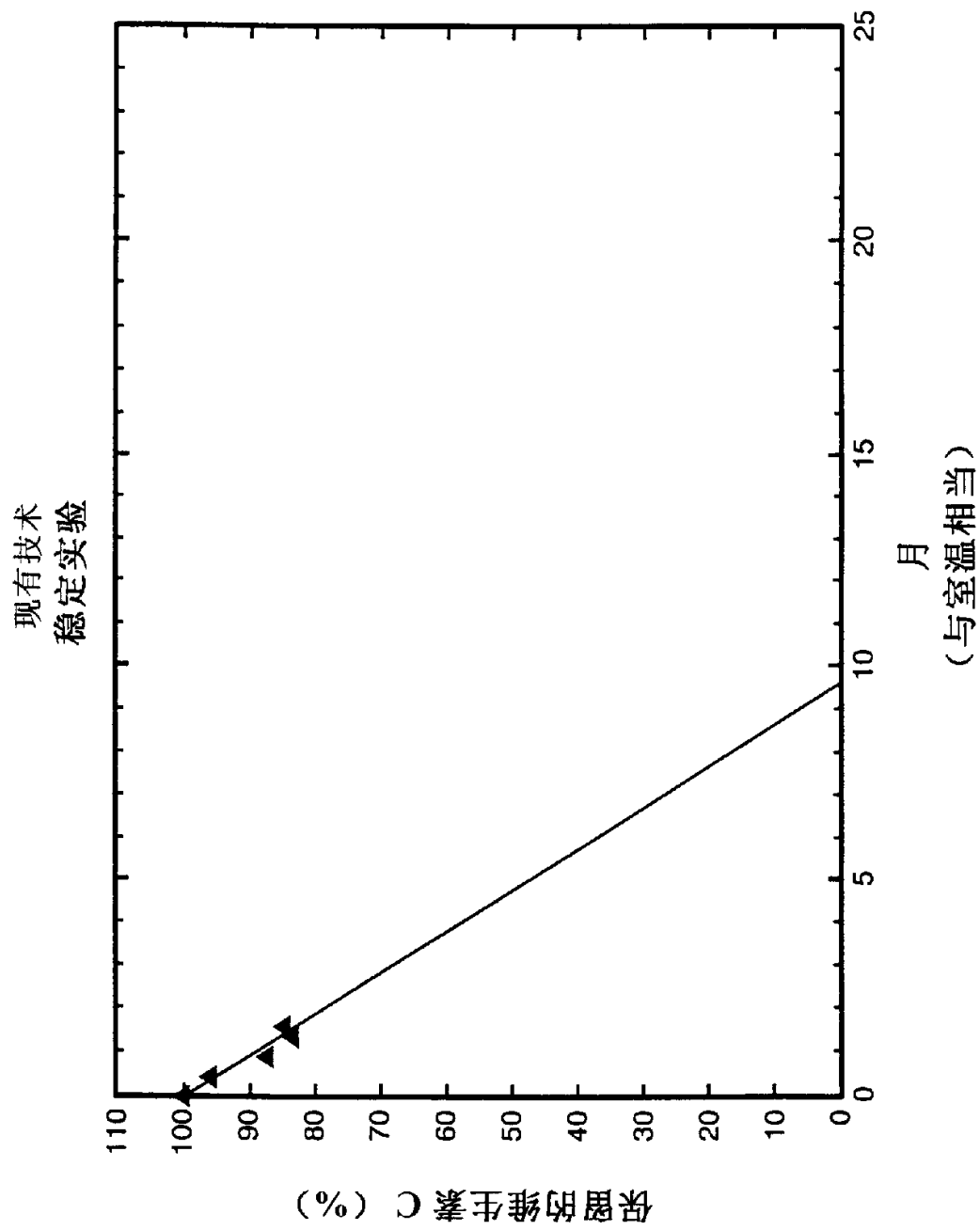


图 5a

880730

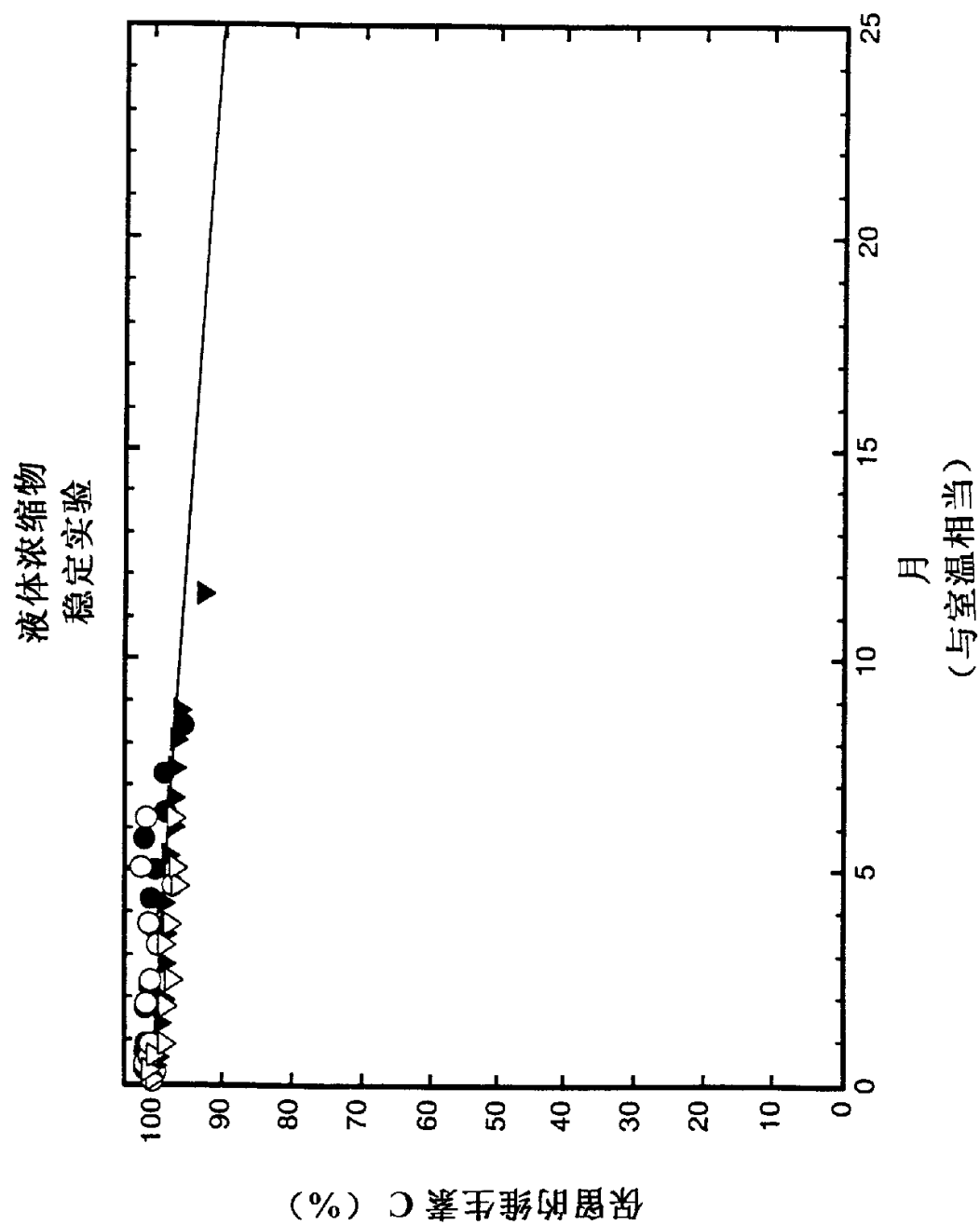


图 5b