



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103200930 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 10

(21) 申请号 201180049167. 1

A61K 9/20 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 10. 11

(30) 优先权数据

61/392, 150 2010. 10. 12 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 04. 11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/067699 2011. 10. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02012/049156 EN 2012. 04. 19

(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 K. 文卡塔 - 兰加劳 H-J. 哈曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 林森

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书19页 附图3页

(54) 发明名称

非淀粉基软咀嚼品

(57) 摘要

本发明一般涉及软咀嚼品,尤其是适用于向动物递送活性成分的软咀嚼品,以及其制备方法。在不同的实施方案中,所述软咀嚼品包含药学有效量的至少一种活性成分、调味剂、崩解剂、保湿剂、抗氧化剂、防腐剂和/或水。根据优选实施方案,所述软咀嚼品基本上不含淀粉、油、二醇、蜡和大豆产品。

1. 软咀嚼品,其包含:
 - (a) 药学有效量的至少一种活性成分;
 - (b) 调味剂;
 - (c) 崩解剂;
 - (d) 保湿剂;
 - (e) 粘合剂;
 - (f) 抗氧化剂;
 - (g) 任选地,防腐剂;和
 - (h) 水。
2. 权利要求 1 的软咀嚼品,其包含(g) 防腐剂。
3. 权利要求 1 或 2 的软咀嚼品,其中如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1(试验 B)所测,所述软咀嚼品在不到约 25 分钟内崩解。
4. 权利要求 1~3 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 12 wt%、至少约 15 wt%、至少约 17 wt%、至少约 20 wt%、至少约 25 wt%、至少约 30 wt%、至少约 40 wt% 或至少约 50 wt%。
5. 权利要求 1~4 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂选自:羧甲基纤维素钙、直接可压缩性甘露醇、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、直接可压缩性甘露醇与交联羧甲基纤维素钠的混合物、以及它们的组合。
6. 权利要求 1~4 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂选自:交联羧甲基纤维素钠与直接可压缩性甘露醇的混合物、交联羧甲基纤维素钠与聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物的混合物、交联羧甲基纤维素钠与交联聚维酮的混合物、淀粉羟基乙酸钠与微晶纤维素的混合物、以及它们的组合。
7. 权利要求 1~6 中任一项的软咀嚼品,其中所述调味剂占所述软咀嚼品的至少约 1 wt%、至少约 5 wt%、至少约 10 wt%、至少约 15 wt%、至少约 20 wt% 或至少约 25 wt%。
8. 权利要求 1~7 中任一项的软咀嚼品,其中所述保湿剂占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 15 wt% 或至少约 20 wt%。
9. 权利要求 1~8 中任一项的软咀嚼品,其中所述抗氧化剂占所述软咀嚼品的至少约 0.01 wt%、至少约 0.1 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 5 wt%。
10. 权利要求 1~9 中任一项的软咀嚼品,其中所述粘合剂占所述软咀嚼品的至少约 0.5 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 3 wt%。
11. 权利要求 1~10 中任一项的软咀嚼品,其中水占所述软咀嚼品的至少约 2.5 wt%、至少约 5 wt% 或至少约 10 wt%。
12. 权利要求 1~11 中任一项的软咀嚼品,其中所述软咀嚼品进一步包含一种或多种选自表面活性剂或润湿剂、甜味剂、pH 稳定剂和着色剂的组分。
13. 权利要求 1~12 中任一项的软咀嚼品,其中所述至少一种活性成分选自吡嗪酮、双羟萘酸噻嘧啶、非班太尔以及它们的组合。
14. 权利要求 1~13 中任一项的软咀嚼品,其中在 40℃储存所述软咀嚼品约 5 天、约 10 天、约 20 天、约 30 天、约 40 天或约 60 天之后,如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1(试验 B)所测,所述软咀嚼品在不到约 25 分钟、不到约 20 分钟或不到约 15 分钟内崩解。

15. 软咀嚼品的制备方法,该方法包括:

(f) 在环境温度下制备包含至少一种活性成分、调味剂和崩解剂的混合物;

(g) 制备包含保湿剂、水和粘合剂的造粒流体;

(h) 在搅拌下将所述造粒流体和所述混合物合并以形成捏塑体;

(i) 由所述捏塑体形成软咀嚼品;和

(j) 减少所述软咀嚼品的水分含量。

非淀粉基软咀嚼品

技术领域

[0001] 本发明一般涉及软咀嚼品 (soft chewables), 尤其是适用于向动物递送活性成分的软咀嚼品, 以及其制备方法。

背景技术

[0002] 淀粉基软咀嚼品是本领域一般已知的。欧洲专利 1296655 B1 (Kalbe 等人) 中描述了含药物、特定香料和增稠剂 (bodying agents) 的淀粉基挤出物。Kalbe 等人还描述了在低于 150°C 的温度下制备所述淀粉基挤出物的方法。该专利的实施例描述了含 55% 小麦粉或 45% 玉米淀粉作为首要基质组分的软咀嚼品。实施例中提及的挤出温度是 120°C, 从实践角度来看, 这一温度极高, 尤其是当活性成分不耐热时。

[0003] 美国专利申请公开 2006/0222684 (Isele) 报告了含部分预胶化淀粉作为首要基质材料的延展性软咀嚼品。Isele 提及, 为获得所希望的最终产品的延展性, 部分预胶化淀粉是需要的。相应地, Isele 的实施例 1 ~ 3 分别描述了含 41%、31.9% 和 36.7% 预胶化淀粉的咀嚼品。所述咀嚼品经挤出过程制得, 该挤出过程要求设备预冷却至低于室温 (即, <10°C)。在挤出过程期间, 借助于外部冷却器, 待挤出的混合物也不断地冷却, 以便产品温度不超过 40°C。咀嚼品填充入箱, 在环境温度和低于 60% 的相对湿度下固化约 24 小时。每一制剂含 1.5% 氯化钠, 以增强适口性和结合水分。

[0004] 国际专利公开 WO 2004/014143 (Huron) 中描述了马和犬用软咀嚼品。该咀嚼品基本上含有调味剂、淀粉、糖和油组分。水分含量小于 15%。实施例 1B 中提及的马用软咀嚼品不含肉调味剂。崩解时间报告为 14.45 分钟。但是, 实施例 2 中报告的肉基犬用咀嚼品显示出高于 60 分钟的崩解时间。对于两实施例, 均将熔融聚乙二醇 (70°C) 用于制备湿造粒混合料。

[0005] 英国专利 2300103B (Gilberston) 描述了适口的狗饼干, 其含部分胶化淀粉和肌酸, 经高达 130°C 温度下的挤出过程制得。这一过程不适用于不耐热的药物。

[0006] 常规上使用淀粉材料 (例如, 玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、预胶化淀粉和部分胶化淀粉) 作为粘合剂、保水助剂和 / 或增稠剂以使制剂变得软且可嚼, 这可抑制所希望的软咀嚼品崩解和活性成分溶解特征。特别是, 淀粉材料在与水接触时溶胀, 可阻止软咀嚼产品快速崩解及后续活性成分自软咀嚼品基质以合理时长溶出。软咀嚼品制剂中所用其它常规成分也可对所希望的产品崩解和溶解特征产生有害影响。例如, 油和蜡常用作保湿剂以预防干燥并改善软咀嚼品的储存稳定性。但是, 这些疏水性成分可正好给活性成分覆盖上一防水阻隔层, 由此抑制活性成分在给药后的溶解。

[0007] 常规软咀嚼品制剂中所用其它材料也具有缺陷。大豆产品 (例如, 水解大豆蛋白) 用作保水助剂和 / 或填料或增量剂, 并也改善适口性。但是, 大豆产品往往会显示出某些程度的非均一性, 因而, 在用作赋形剂时不期望地促进批次间变异性并削弱质量控制。二醇 (例如, 聚乙二醇 (PEG)) 是另一保湿剂或保水助剂示例。高分子量二醇一般以熔体形式加入制剂中, 所得软咀嚼品须回火足够长的时间以使二醇能再固化, 这使得加工被复杂化和不

期望地延长。

[0008] 因此, 尽管软咀嚼品制剂是已知的, 但仍需要用于向动物递送药物和其它活性成分的改良软咀嚼品, 其应适口、储存稳定和在给药后崩解相对迅速, 同时避免与常规软咀嚼品制剂和加工关联的一些缺陷。

[0009] 而且, 仍需要制备改良软咀嚼品的方法, 该方法应可经济地在环境温度或室温下以工业规模实施, 并适于与不耐热的药物一同使用。

发明内容

[0010] 简言之, 因此, 本发明涉及软咀嚼品, 尤其是适用于向动物递送活性成分的软咀嚼品。根据一实施方案, 提供了包含(a) 药学有效量的至少一种活性成分、(b) 调味剂、(c) 崩解剂、(d) 保湿剂、(e) 粘合剂、(f) 抗氧化剂、(g) 防腐剂和(h) 水的软咀嚼品。

[0011] 本发明还涉及该软咀嚼品的制备方法。在一个实施方案中, 该方法包括:(a) 在环境温度(约 20 ~ 25°C) 下制备包含至少一种活性成分、调味剂、抗氧化剂、防腐剂和崩解剂的混合物;(b) 制备包含保湿剂、水和粘合剂的造粒流体;(c) 在搅拌下将所述造粒流体和所述混合物合并以形成捏塑体;(d) 由所述捏塑体形成软咀嚼品; 和(e) 减少所述软咀嚼品的水分含量。

[0012] 其它目的和特点部分将是明显的, 部分将在下文中指出。

附图说明

[0013] 图 1 显示了如实施例 1 所述含不同崩解剂的软咀嚼零食的崩解时间图。

[0014] 图 2 显示了如实施例 1 所述含不同崩解剂的软咀嚼零食的崩解时间图。

[0015] 图 3 显示了如实施例 1 所述含不同崩解剂的软咀嚼零食的崩解时间图。

具体实施方式

[0016] 本发明涉及适用于向动物递送一种或多种活性成分的软的可咀嚼产品(即, 软咀嚼品)。

[0017] 本发明还涉及软咀嚼品的制备方法。如下文更详细说明, 该方法包括将制剂的干燥组分与造粒流体合并以形成湿的均匀捏塑体。

[0018] 根据本发明, 发明了克服淀粉基软咀嚼品和其它常规制剂的一些缺陷的软咀嚼品。本发明软咀嚼品将至少一种活性成分、调味剂、保湿剂、抗氧化剂、防腐剂和粘合剂和水连同崩解剂组分一起合并, 所述崩解剂组分包含一种或多种崩解剂或所谓超级崩解剂, 其数量超出了此类崩解剂典型采用的常规浓度。特别是, 申请人已经发现, 通过采用包含所选崩解剂且呈更高浓度的崩解剂组分, 所述崩解剂组分可有效地提供给药后迅速崩解的软咀嚼品基质的实质部分。即便长时间储存后, 所述软咀嚼品仍适口且有利地保留其崩解特征。根据优选实施方案, 本发明软咀嚼品不含或基本上不含可能削弱所希望的软咀嚼品崩解和/或活性成分(一种或多种) 溶解特征的成分, 诸如淀粉材料、油和蜡。此外, 通过恰当选择其它成分, 本文所公开的软咀嚼品不含或基本上不含大豆产品和二醇诸如聚乙二醇。本文所用的措词“基本上不含”意指不超过将会显现软咀嚼品中该成分不期望的特性的量的成分的量。典型地, 这一量小于约 2 wt%, 更典型地小于约 1 wt%。

[0019] 本发明软咀嚼品在较长的时间内保持软和柔韧,并易适宜于经简化且经济的方法来制造。

[0020] 本发明及其实施方案:

1. 软咀嚼品,其包含:
 - (a) 药学有效量的至少一种活性成分;
 - (b) 调味剂;
 - (c) 崩解剂;
 - (d) 保湿剂;
 - (e) 粘合剂;
 - (f) 抗氧化剂;
 - (g) 任选地,防腐剂;和
 - (h) 水。

[0021] 2. 项目 1 的软咀嚼品,其包含(g) 防腐剂。

[0022] 3. 项目 1 或 2 的软咀嚼品,其中如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 25 分钟内崩解。

[0023] 4. 项目 1 或 2 的软咀嚼品,其中如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 20 分钟内崩解。

[0024] 5. 项目 1 或 2 的软咀嚼品,其中如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 15 分钟内崩解。

[0025] 6. 项目 1~5 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 12 wt%、至少约 15 wt%、至少约 17 wt%、至少约 20 wt%、至少约 25 wt%、至少约 30 wt%、至少约 40 wt% 或至少约 50 wt%。

[0026] 7. 项目 1~6 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂占所述软咀嚼品的约 10 wt%~约 60 wt%、约 10 wt%~约 50 wt%、约 10 wt%~约 40 wt%、约 10 wt%~约 35 wt%、约 10 wt%~约 30 wt%、约 12 wt%~约 30 wt% 或约 15 wt%~约 30 wt%。

[0027] 8. 项目 1~7 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂选自:羧甲基纤维素钙、直接可压缩性甘露醇、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、直接可压缩性甘露醇与交联羧甲基纤维素钠的混合物、以及它们的组合。

[0028] 9. 项目 1~8 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂选自:交联羧甲基纤维素钠与直接可压缩性甘露醇的混合物、交联羧甲基纤维素钠与聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物的混合物、交联羧甲基纤维素钠与交联聚维酮的混合物、淀粉羟基乙酸钠与微晶纤维素的混合物、以及它们的组合。

[0029] 10. 项目 1~9 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂包含羧甲基纤维素钙。

[0030] 11. 项目 1~10 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂包含直接可压缩性甘露醇。

[0031] 12. 项目 1~11 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠与直接可压缩性甘露醇的混合物。

[0032] 13. 项目 1~12 中任一项的软咀嚼品,其中所述崩解剂包含平均粒度为约 200 μm 的直接可压缩性甘露醇。

- [0033] 14. 项目 1 ~ 13 中任一项的软咀嚼品,其中所述调味剂占所述软咀嚼品的至少约 1 wt%、至少约 5 wt%、至少约 10 wt%、至少约 15 wt%、至少约 20 wt% 或至少约 25 wt%。
- [0034] 15. 项目 1 ~ 14 中任一项的软咀嚼品,其中所述调味剂占所述软咀嚼品的约 1 wt% ~ 约 40 wt%、约 5 wt% ~ 约 40 wt%、约 10 wt% ~ 约 35 wt% 或约 15 wt% ~ 约 30 wt%。
- [0035] 16. 项目 1 ~ 15 中任一项的软咀嚼品,其中所述调味剂包含动物源性产品。
- [0036] 17. 项目 1 ~ 16 中任一项的软咀嚼品,其中所述保湿剂占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 15 wt% 或至少约 20 wt%。
- [0037] 18. 项目 1 ~ 17 中任一项的软咀嚼品,其中所述保湿剂占所述软咀嚼品的约 5 wt% ~ 约 50 wt%、约 10 wt% ~ 约 45 wt%、约 15 wt% ~ 约 40 wt%、约 20 wt% ~ 约 35 wt%、约 20 wt% ~ 约 30 wt%、或约 25 wt%。
- [0038] 19. 项目 1 ~ 18 中任一项的软咀嚼品,其中所述保湿剂包含甘油。
- [0039] 20. 项目 1 ~ 19 中任一项的软咀嚼品,其中所述抗氧化剂占所述软咀嚼品的至少约 0.01 wt%、至少约 0.1 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 5 wt%。
- [0040] 21. 项目 1 ~ 20 中任一项的软咀嚼品,其中所述抗氧化剂占所述软咀嚼品的约 0.01 wt% ~ 约 15 wt%、0.1 wt% ~ 15 wt%、约 1 wt% ~ 10 wt%、5 wt% ~ 约 15 wt%、或约 5 wt% ~ 10 wt%。
- [0041] 22. 项目 1 ~ 21 中任一项的软咀嚼品,其中所述抗氧化剂包含枸橼酸。
- [0042] 23. 项目 1 ~ 22 中任一项的软咀嚼品,其中所述抗氧化剂包含没食子酸丙酯。
- [0043] 24. 项目 1 ~ 23 中任一项的软咀嚼品,其中所述抗氧化剂包含丁羟甲苯。
- [0044] 25. 项目 1 ~ 24 中任一项的软咀嚼品,其中所述防腐剂占所述软咀嚼品的至少约 0.01 wt%、至少约 0.05 wt%、至少约 0.1 wt% 或至少约 0.5 wt%。
- [0045] 26. 项目 1 ~ 25 中任一项的软咀嚼品,其中所述防腐剂占所述软咀嚼品的约 0.01 wt% ~ 约 2.0 wt% 或约 0.05 wt% ~ 约 1.0 wt%。
- [0046] 27. 项目 1 ~ 26 中任一项的软咀嚼品,其中所述防腐剂包含对羟基苯甲酸酯。
- [0047] 28. 项目 1 ~ 27 中任一项的软咀嚼品,其中所述粘合剂占所述软咀嚼品的至少约 0.5 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 3 wt%。
- [0048] 29. 项目 1 ~ 28 中任一项的软咀嚼品,其中所述粘合剂占所述软咀嚼品的约 0.5 wt% ~ 约 10 wt%、约 1 wt% ~ 约 8 wt%、约 2 wt% ~ 约 6 wt%、或约 2 wt% ~ 约 5 wt%。
- [0049] 30. 项目 1 ~ 29 中任一项的软咀嚼品,其中所述粘合剂包含聚乙烯吡咯烷酮。
- [0050] 31. 项目 1 ~ 30 中任一项的软咀嚼品,其中水占所述软咀嚼品的至少约 2.5 wt%、至少约 5 wt% 或至少约 10 wt%。
- [0051] 32. 项目 1 ~ 31 中任一项的软咀嚼品,其中水占所述软咀嚼品的约 2.5 wt% ~ 约 20 wt%、约 5 wt% ~ 约 20 wt%、约 5 wt% ~ 约 15 wt%、约 10 wt% ~ 约 20 wt%、或约 10 wt% ~ 约 15 wt%。
- [0052] 33. 项目 1 ~ 32 中任一项的软咀嚼品,其中所述软咀嚼品基本上不含淀粉。
- [0053] 34. 项目 1 ~ 33 中任一项的软咀嚼品,其中所述软咀嚼品基本上不含油。
- [0054] 35. 项目 1 ~ 34 中任一项的软咀嚼品,其中所述软咀嚼品基本上不含大豆产品。
- [0055] 36. 项目 1 ~ 35 中任一项的软咀嚼品,其中所述软咀嚼品基本上不含聚乙二醇。
- [0056] 37. 项目 1 ~ 36 中任一项的软咀嚼品,其中所述软咀嚼品基本上不含蜡。

[0057] 38. 项目 1 ~ 37 中任一项的软咀嚼品,其中所述软咀嚼品进一步包含一种或多种选自表面活性剂或润湿剂、甜味剂、pH 稳定剂和着色剂的组分。

[0058] 39. 项目 38 的软咀嚼品,其中所述甜味剂包含糖精钠。

[0059] 40. 项目 38 或 39 的软咀嚼品,其中所述表面活性剂包含十二烷基硫酸钠。

[0060] 41. 项目 1 ~ 40 中任一项的软咀嚼品,其中所述至少一种活性成分选自吡啶酮、双羟萘酸噻嘧啶(pyranatel pamoate)、非班太尔以及它们的组合。

[0061] 42. 项目 1 ~ 41 中任一项的软咀嚼品,其中在 40℃ 储存所述软咀嚼品约 5 天、约 10 天、约 20 天、约 30 天、约 40 天或约 60 天之后,如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 25 分钟、不到约 20 分钟或不到约 15 分钟内崩解。

[0062] 43. 软咀嚼品的制备方法,该方法包括:

(a) 在环境温度下制备包含至少一种活性成分、调味剂和崩解剂的混合物;

(b) 制备包含保湿剂、水和粘合剂的造粒流体;

(c) 在搅拌下将所述造粒流体和所述混合物合并以形成捏塑体;

(d) 由所述捏塑体形成软咀嚼品;和

(e) 减少所述软咀嚼品的水分含量。

[0063] 44. 项目 43 的方法,其中所述混合物进一步包含抗氧化剂。

[0064] 45. 项目 43 或 44 的方法,其中所述混合物进一步包含防腐剂。

[0065] 46. 项目 43 ~ 45 中任一项的方法,其中所述造粒流体进一步包含抗氧化剂。

[0066] 47. 项目 43 ~ 46 中任一项的方法,其中所述造粒流体进一步包含防腐剂。

[0067] 48. 项目 43 ~ 47 中任一项的方法,其中由捏塑体层形成软咀嚼品包括由捏塑体层敲出(knock out)软咀嚼品。

[0068] 49. 项目 43 ~ 447 中任一项的方法,其中由捏塑体层形成软咀嚼品包括由捏塑体层模塑软咀嚼品。

[0069] 50. 项目 43 ~ 49 中任一项的方法,其中如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 25 分钟内崩解。

[0070] 51. 项目 43 ~ 50 中任一项的方法,其中如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 20 分钟内崩解。

[0071] 52. 项目 43 ~ 51 中任一项的方法,其中如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 15 分钟内崩解。

[0072] 53. 项目 43 ~ 52 中任一项的方法,其中所述崩解剂占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 12 wt%、至少约 15 wt%、至少约 17 wt%、至少约 20 wt%、至少约 25 wt%、至少约 30 wt%、至少约 40 wt% 或至少约 50 wt%。

[0073] 54. 项目 43 ~ 53 中任一项的方法,其中所述崩解剂占所述软咀嚼品的约 10 wt% ~ 约 60 wt%、约 10 wt% ~ 约 50 wt%、约 10 wt% ~ 约 40 wt%、约 10 wt% ~ 约 35 wt%、约 10 wt% ~ 约 30 wt%、约 12 wt% ~ 约 30 wt% 或约 15 wt% ~ 约 30 wt%。

[0074] 55. 项目 43 ~ 54 中任一项的方法,其中所述崩解剂选自:羧甲纤维素钙、直接可压缩性甘露醇、交联聚维酮、交联羧甲纤维素钠、直接可压缩性甘露醇与交联羧甲纤维素钠的混合物、以及它们的组合。

[0075] 56. 项目 43 ~ 55 中任一项的方法,其中所述崩解剂选自:交联羧甲纤维素钠与直

接可压缩性甘露醇的混合物、交联羧甲基纤维素钠与聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物的混合物、交联羧甲基纤维素钠与交联聚维酮的混合物、淀粉羟基乙酸钠与微晶纤维素的混合物、以及它们的组合。

[0076] 57. 项目 43 ~ 56 中任一项的方法,其中所述崩解剂包含羧甲基纤维素钙。

[0077] 58. 项目 43 ~ 57 中任一项的方法,其中所述崩解剂包含直接可压缩性甘露醇。

[0078] 59. 项目 43 ~ 58 中任一项的方法,其中所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠与直接可压缩性甘露醇的混合物。

[0079] 60. 项目 43 ~ 59 中任一项的方法,其中所述崩解剂包含平均粒度为约 200 μm 的直接可压缩性甘露醇。

[0080] 61. 项目 43 ~ 60 中任一项的方法,其中所述调味剂占所述软咀嚼品的至少约 1 wt%、至少约 5 wt%、至少约 10 wt%、至少约 15 wt%、至少约 20 wt% 或至少约 25 wt%。

[0081] 62. 项目 43 ~ 61 中任一项的方法,其中所述调味剂占所述软咀嚼品的约 1 wt% ~ 约 40 wt%、约 5 wt% ~ 约 40 wt%、约 10 wt% ~ 约 35 wt% 或约 15 wt% ~ 约 30 wt%。

[0082] 63. 项目 43 ~ 62 中任一项的方法,其中所述调味剂包含动物源性产品。

[0083] 64. 项目 43 ~ 63 中任一项的方法,其中所述保湿剂占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 15 wt% 或至少约 20 wt%。

[0084] 65. 项目 43 ~ 64 中任一项的方法,其中所述保湿剂占所述软咀嚼品的约 5 wt% ~ 约 50 wt%、约 10 wt% ~ 约 45 wt%、约 15 wt% ~ 约 40 wt%、约 20 wt% ~ 约 35 wt%、约 20 wt% ~ 约 30 wt%、或约 25 wt%。

[0085] 66. 项目 43 ~ 65 中任一项的方法,其中所述保湿剂包含甘油。

[0086] 67. 项目 43 ~ 66 中任一项的方法,其中所述抗氧化剂占所述软咀嚼品的至少约 0.01 wt%、至少约 0.1 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 5 wt%。

[0087] 68. 项目 43 ~ 67 中任一项的方法,其中所述抗氧化剂占所述软咀嚼品的约 0.01 wt% ~ 约 15 wt%、0.1 wt% ~ 15 wt%、约 1 wt% ~ 10 wt%、5 wt% ~ 约 15 wt%、或约 5 wt% ~ 10 wt%。

[0088] 69. 项目 43 ~ 68 中任一项的方法,其中所述抗氧化剂包含枸橼酸。

[0089] 70. 项目 43 ~ 69 中任一项的方法,其中所述抗氧化剂包含没食子酸丙酯。

[0090] 71. 项目 43 ~ 70 中任一项的方法,其中所述抗氧化剂包含丁羟甲苯。

[0091] 72. 项目 45 ~ 71 中任一项的方法,其中所述防腐剂占所述软咀嚼品的至少约 0.01 wt%、至少约 0.05 wt%、至少约 0.1 wt% 或至少约 0.5 wt%。

[0092] 73. 项目 45 ~ 72 中任一项的方法,其中所述防腐剂占所述软咀嚼品的约 0.01 wt% ~ 约 2.0 wt% 或约 0.05 wt% ~ 约 1.0 wt%。

[0093] 74. 项目 45 ~ 73 中任一项的方法,其中所述防腐剂包含对羟基苯甲酸酯。

[0094] 75. 项目 43 ~ 74 中任一项的方法,其中所述粘合剂占所述软咀嚼品的至少约 0.5 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 3 wt%。

[0095] 76. 项目 43 ~ 75 中任一项的方法,其中所述粘合剂占所述软咀嚼品的约 0.5 wt% ~ 约 10 wt%、约 1 wt% ~ 约 8 wt%、约 2 wt% ~ 约 6 wt%、或约 2 wt% ~ 约 5 wt%。

[0096] 77. 项目 43 ~ 76 中任一项的方法,其中所述粘合剂包含聚乙烯吡咯烷酮。

[0097] 78. 项目 43 ~ 77 中任一项的方法,其中水占所述软咀嚼品的至少约 2.5 wt%、至

少约 5 wt% 或至少约 10 wt%。

[0098] 79. 项目 43 ~ 78 中任一项的方法,其中水占所述软咀嚼品的约 2.5 wt% ~ 约 20 wt%、约 5 wt% ~ 约 20 wt%、约 5 wt% ~ 约 15 wt%、约 10 wt% ~ 约 20 wt%、或约 10 wt% ~ 约 15 wt%。

[0099] 80. 项目 43 ~ 79 中任一项的方法,其中所述软咀嚼品基本上不含淀粉。

[0100] 81. 项目 43 ~ 80 中任一项的方法,其中所述软咀嚼品基本上不含油。

[0101] 82. 项目 43 ~ 81 中任一项的方法,其中所述软咀嚼品基本上不含大豆产品。

[0102] 83. 项目 43 ~ 82 中任一项的方法,其中所述软咀嚼品基本上不含聚乙二醇。

[0103] 84. 项目 43 ~ 83 中任一项的方法,其中所述软咀嚼品基本上不含蜡。

[0104] 85. 项目 43 ~ 84 中任一项的方法,其中所述软咀嚼品进一步包含一种或多种选自表面活性剂或润湿剂、甜味剂、pH 稳定剂和着色剂的组分。

[0105] 86. 项目 85 的方法,其中所述甜味剂包含糖精钠。

[0106] 87. 项目 85 或 86 的方法,其中所述表面活性剂包含十二烷基硫酸钠。

[0107] 88. 项目 43 ~ 87 中任一项的方法,其中所述至少一种活性成分选自吡啶酮、双羟萘酸噻嘧啶、非班太尔以及它们的组合。

[0108] 89. 项目 43 ~ 88 中任一项的方法,其中在 40℃ 储存所述软咀嚼品约 5 天、约 10 天、约 20 天、约 30 天、约 40 天或约 60 天之后,如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测,所述软咀嚼品在不到约 25 分钟、不到约 20 分钟或不到约 15 分钟内崩解。

[0109] I. 软咀嚼品

活性成分

根据本发明,软咀嚼品包括至少一种活性成分。所述至少一种活性成分包括药学领域已知适于口服施用的任何药剂。所述至少一种活性成分可包括例如抗寄生虫(内寄生或外寄生的)剂、杀螨剂、驱蠕虫剂、杀昆虫剂、抗微生物剂、抗病毒剂、抗生素、抗炎剂、精神药物、质子泵抑制剂等。

[0110] 活性成分可以是例如以下众所周知的杀螨剂组中的一种或多种,所述杀螨剂组包括:抗生素类杀螨剂诸如阿巴克丁、多拉克汀、依立诺克丁、伊维菌素、弥拜菌素、尼柯霉素、司拉克丁、四抗菌素和苏云金素;桥接联二苯杀螨剂(bridged diphenyl acaricides)诸如偶氮苯、苯螨特、苯甲酸苄酯、溴螨酯、氯杀螨、杀螨醇、杀螨脂、敌螨特、乙酯杀螨醇、丙酯杀螨醇、三氯杀螨醇、二苯砒、dofenapyn、芬螨酯、fentrifanil、氟杀螨、丙氯诺、四氯二苯砒和杀螨好;氨基甲酸酯类杀螨剂诸如苯菌灵、氯灭杀威、胺甲萘、克百威、苯硫威、灭虫威、速灭威、毒螨威和残杀威;脲氨基甲酸酯类杀螨剂诸如涕灭威、丁酮威、草氨酰、抗虫威和己酮脲威;二硝基酚类杀螨剂诸如乐杀螨、消螨酚、消螨通、消螨普、消螨普-4、消螨普-6、敌螨消、硝戊酯、硝辛酯、硝丁酯和 DNOC;甲脒类杀螨剂诸如阿米曲士、氯苯甲脒、灭螨脒、伐虫脒和藻螨威,螨生长调节剂诸如四螨嗪、dofenapyn、氟佐隆、氟螨噻、氟环脲、氟虫脲和噻螨酮;有机氯类杀螨剂诸如溴烯杀、毒杀芬、除螨灵和硫丹;有机锡类杀螨剂诸如三唑锡、三环锡和苯丁锡;吡啶类杀螨剂诸如乙酰虫腈、氟虫腈以及其类似物和衍生物、吡螨胺和 vaniliprole;除虫菊素类(pyrethroid)杀螨剂,包括:除虫菊素酯类(pyrethroid ester)杀螨剂如氟丙菊酯、联苯菊酯、三氟氯氰菊酯、氯氰菊酯、 α -氯氰菊酯、甲氰菊酯、氰戊菊酯、氟氰菊酯、氟氯苯菊酯、氟胺氰菊酯、tau-氟胺氰菊酯和扑灭司林,以及除虫菊素醚类

(pyrethroid ether) 杀螨剂如苧螨醚；啞啞啞类杀螨剂诸如甲基克杀螨和克杀螨；亚硫酸酯类杀螨剂诸如炔螨特；特窗酸类杀螨剂诸如螺螨酯；以及形式未分类的杀螨剂诸如灭螨醌、磺胺螨酯、三氧化二砷、灭虫隆、氯生太尔、克罗米通、丁醚脲、抑菌灵、双硫仑、抗螨唑、啞啞啞、啞啞啞、啞啞啞、联氟啞、甲硫芬、MNAF、尼氟利地、啞啞啞、啞啞啞、舒非仑、氟虫胺、硫黄和苯螨噻。

[0111] 适宜的杀昆虫剂可选自各种众所周知的不同化学品组诸如氯化烃类、有机磷酸酯类、氨基甲酸酯类、除虫菊素类、甲脒类、硼酸酯类、苯基吡啶类和大环内酯类。著名的杀昆虫剂是吡虫啉、倍硫磷、氟虫腈、丙烯除虫菊素、苧呋菊酯、氰戊菊酯、氯菊酯(permethrin)、马拉硫磷及其衍生物。根据一实施方案,优选的杀昆虫剂是新烟碱类组的那些,例如啞啞啞、啞啞啞、啞啞啞、吡虫啉(上述)、啞啞啞、啞啞啞和啞啞啞。广泛使用的昆虫生长调节剂(IGR)是例如苯甲酰基苯基脲类诸如二氟脲、氯芬奴隆、多氟脲、氟铃脲、杀铃脲和氟苯脲,或如苯氧威、吡丙醚、甲氧普烯、烯虫炔酯、烯虫乙酯、环丙马秦、稻虱净、吡蚜酮及其衍生物之类的物质。

[0112] 适宜的驱蠕虫剂可选自杀体内寄生虫剂和杀体内外寄生虫剂(endecticides),包括以下众所周知组中任一在内,诸如大环内酯类、苯并咪唑类、苯并咪唑前体类(pro-benzimidazoles)、咪唑并噻唑类、四氢嘧啶类、有机磷酸酯类、哌嗪类、水杨苯胺和环状缩酚胺类。

[0113] 优选的驱蠕虫剂包含广谱大环内酯类诸如阿弗菌素、米尔倍霉素及其衍生物,包括伊维菌素、多拉克汀、莫昔克丁、司拉克汀、甲氨基阿维菌素、依立诺克丁、弥拜菌素、阿巴克丁、米尔倍霉素肟、奈马克丁及其衍生物,呈游离形式或药学上可接受的盐形式。苯并咪唑类、苯并咪唑氨基甲酸酯和苯并咪唑前体类包括有效的化合物诸如噻苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、阿苯达唑、鲁苯达唑、奈托比胺、帕苯达唑、氟苯达唑、环苯达唑、非班太尔、托布津及其衍生物。咪唑并噻唑类包括高活性化合物诸如四咪唑、左旋咪唑及其衍生物。四氢嘧啶类包括高活性化合物诸如莫仑太尔、噻嘧啶及其衍生物。有机磷酸酯类包括有效的化合物诸如敌敌畏、哈洛克酮、敌百虫及其衍生物。水杨苯胺类包括高活性化合物诸如氯生太尔、三溴沙仑、二溴沙仑、氯羟柳胺、氯碘沙尼、雷复尼特、溴替尼特、溴沙尼特及其衍生物。环状缩酚胺类包括由氨基酸和羟基羧酸作为环结构单元以及6~30个环原子构成的化合物,诸如PF 1022A、艾默德斯(emodepside)和美国专利6,159,932中所述的其它化合物,所述文献为所有相关目的通过引用并入本文。

[0114] 适宜的抗微生物活性成分是例如各种青霉素类、四环素类、磺胺类、头孢菌素类、头霉素类、氨基糖苷类(aminoglycosids)、甲氧苄啶、地美硝唑类、红霉素、新霉素B、fruazolidone、各种截短侧耳素类诸如泰妙菌素、伐奈莫林、各种大环内酯类、链霉素、氯吡多、沙利霉素、莫能星、卤夫酮、那拉星、罗贝胍、啞诺酮类等。啞诺酮类,优选氟啞诺酮类,包括诸如美国专利4,670,444、4,472,405、4,730,000、4,861,779、4,382,892和4,704,459所公开那些之类的化合物;所述文献通过引用并入本文。氟啞诺酮类的具体示例包括倍诺沙星、宾氟沙星、西诺沙星、环丙沙星、达氟沙星、二氟沙星、依诺沙星、恩氟沙星、氟罗沙星、依巴沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、马波沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、奥比沙星、培氟沙星、替马沙星、托氟沙星、沙氟沙星和司帕沙星。作为兽用抗菌氟啞诺酮类的一个另外示例,可提及普多沙星。其它啞诺酮类的具体示例包括吡哌酸和萘啶酸。

[0115] 兽医领域已知的其它药剂诸如维生素类和矿物质补充剂类也是适宜的活性成分。

[0116] 若可行,可将任一所述活性成分的药学上可接受的盐用于软咀嚼品中。此外,所述活性成分(一种或多种)的前体药物也可用于软咀嚼品中。

[0117] 在不同的实施方案中,活性成分包含大环内酯和驱蠕虫剂的组合,所述驱蠕虫剂选自阿苯达唑、氯舒隆、cydectin、乙胺嗪、非班太尔、芬苯达唑、哈洛克酮、左旋咪唑、甲苯达唑、莫仑太尔、羟氯扎胺、奥苯达唑、奥芬达唑、奥芬达唑、奥沙尼喹、噻嘧啶、哌嗪、吡喹酮、噻苯达唑、四咪唑、敌百虫、噻苯达唑及其衍生物。

[0118] 在不同的实施方案中,软咀嚼品包含选自吡喹酮、双羟萘酸噻嘧啶、非班太尔、其药学上可接受的盐以及它们的组合的活性成分。在不同的优选实施方案中,活性成分包含吡喹酮。在其它实施方案中,活性成分包含非班太尔。为拓宽指向体外寄生虫的活性谱,软咀嚼品也可含驱蠕虫剂、杀昆虫剂和/或杀螨剂的组合。例如,在不同的实施方案中,软咀嚼品包含吡喹酮和双羟萘酸噻嘧啶。在不同的另外实施方案中,活性成分包含吡喹酮、双羟萘酸噻嘧啶和非班太尔。

[0119] 在不同的实施方案中,活性成分包含选自 PF 1022A 和艾默德斯的缩酚酸肽。在这些和不同的另外实施方案中,活性成分包含伊维菌素。

[0120] 在不同的实施方案中,活性成分包含抗微生物氟喹诺酮类,其优选选自恩氟沙星和普多沙星。

[0121] 根据本发明,软咀嚼品含有药学有效量的至少一种活性成分。本文所用的术语“药学有效量”是指能够产生期望效果的无毒的活性成分的量。活性成分的量取决于活性成分(一种或多种)、所治疗的动物、健康状况和病况严重程度。这些因素的确定是处于兽医领域技术人员水平范围内的。

[0122] 不过,一般而言,软咀嚼品含有占所述软咀嚼品约 0.0001 wt%~约 50 wt% 的活性成分(一种或多种)。在不同的实施方案中,软咀嚼品含有约 0.01 wt%~约 40 wt%、约 0.1 wt%~约 35 wt%、约 1 wt%~约 30 wt%、约 5 wt%~约 30 wt% 或约 10 wt%~约 30 wt% 量的活性成分。

[0123] 如本领域中典型的情况,软咀嚼品中活性成分的量也可用每一剂型(本例中为软咀嚼品)的活性成分重量来表示。例如,在不同的实施方案中,软咀嚼品含有至少约 5 mg、至少约 10 mg、至少约 20 mg、至少约 30 mg、至少约 40 mg、至少约 50 mg 或至少约 100 mg 的活性成分(一种或多种)。在这些和其它实施方案中,软咀嚼品含有约 5 mg~约 2000 mg、约 10 mg~约 1500 mg、约 10 mg~约 1000 mg、约 10 mg~约 500 mg、约 20 mg~约 2000 mg、约 20 mg~约 1500 mg、约 20 mg~约 1000 mg、约 20 mg~约 500 mg、约 50 mg~约 2000 mg、约 50 mg~约 1500 mg、约 50 mg~约 1000 mg 或约 50 mg~约 500 mg 的活性成分(一种或多种)。

[0124] 可向温血动物诸如人、牛、羊、猪、猫、狗、马、骆马、鹿、兔、臭鼬、浣熊、骆驼等等或者鸟类给药所述软咀嚼品。在不同的实施方案中,软咀嚼品是用于向狗、猫和其它伴侣动物给药。

[0125] 崩解剂

根据本发明,软咀嚼品包括崩解剂,以有助于给药后软咀嚼品的崩解。本文所用的术语“崩解剂”包括常规崩解剂和本领域已知作为超级崩解剂的其它崩解剂。一般而言,如根据

欧洲药典 6.0 (该文献为所有相关目的通过引用并入本文) 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测, 本发明软咀嚼品在不到约 25 分钟、不到约 20 分钟或不到约 15 分钟内崩解。在不同的实施方案中, 如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测, 已干燥 (例如, 水分含量已减少到约 10 wt% ~ 约 20 wt%) 的软咀嚼品在不到约 25 分钟、不到约 20 分钟或不到约 15 分钟内崩解。附加性地或替代性地, 在不同的实施方案中, 在干燥并于铝箔袋、铝泡罩包装或类似储存容器中在 40°C 和大气压力下储存至少约 5 天、至少约 10 天、至少约 15 天、至少约 20 天、至少约 25 天、至少约 30 天、至少约 35 天、至少约 40 天、至少约 45 天或至少约 50 天之后, 如根据欧洲药典 6.0 的方法 2.9.1 (试验 B) 所测, 所述软咀嚼品在不到约 25 分钟、不到约 20 分钟或不到约 15 分钟内崩解。

[0126] 在不同的实施方案中, 软咀嚼品包含至少一种崩解剂, 其选自羧甲基纤维素钙 (羧甲基纤维素钙)、直接可压缩性甘露醇 (例如, PARTECK M 200, 可获自 Merck; PEARLITOL SD 200, 可获自 Roquette 并可如美国专利 5,573,777 所述获得, 所述文献内容通过引用并入本文)、交联聚维酮 (例如, Kollidon CL, 可获自 BASF)、交联羧甲基纤维素钠 (例如, AC-DI-SOL, 可获自 FMC) 以及它们的组合。意外发现, 羧甲基纤维素钙特别适宜作为崩解剂用于本发明软咀嚼品。因此, 在不同的实施方案中, 崩解剂包含羧甲基纤维素钙。还发现, 直接可压缩性甘露醇特别适宜作为崩解剂用于所述软咀嚼品。因此, 在不同的实施方案中, 崩解剂包含直接可压缩性甘露醇。在不同的优选实施方案中, 直接可压缩性甘露醇的平均粒度为约 200 μm 。

[0127] 此外, 各种崩解剂混合物适用于本发明, 包括交联羧甲基纤维素钠与直接可压缩性甘露醇 (例如, PARTECK ODT, 可获自 Merck) 的混合物、交联羧甲基纤维素钠 (例如, AC-DI-SOL, 可获自 FMC) 与聚乙烯己内酰胺 - 聚乙酸乙烯酯 - 聚乙二醇接枝共聚物 (例如, SOLUPLUS, 可获自 BASF) 的混合物、交联羧甲基纤维素钠 (例如, AC-DI-SOL, 可获自 FMC) 与交联聚维酮 (例如, KOLLIDON CL, 可获自 BASF) 的混合物、淀粉羟基乙酸钠 (例如, PRIMOJEL, 可获自 DMV-Fonterra) 与微晶纤维素 (例如, MICROCEL MC-500) 的混合物、以及它们的组合。

[0128] 意外地, 申请人发现, 通过采用所选崩解剂和高浓度, 所述崩解剂可有效地提供促进给药后软咀嚼品迅速崩解的软咀嚼品基质的实质部分。重要的是, 申请人发现, 当采用高浓度的崩解剂时, 降低或甚至完全消除了对附加增稠剂的需要。相应地, 在不同的实施方案中, 崩解剂 (一种或多种) 占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 12 wt%、至少约 15 wt%、至少约 17 wt%、至少约 20 wt%、至少约 25 wt%、至少约 30 wt%、至少约 40 wt% 或至少约 50 wt%。在这些和不同的另外实施方案中, 崩解剂 (一种或多种) 占所述软咀嚼品的约 10 wt% ~ 约 60 wt%、约 10 wt% ~ 约 50 wt%、约 10 wt% ~ 约 40 wt%、约 10 wt% ~ 约 35 wt%、约 10 wt% ~ 约 30 wt%、约 12 wt% ~ 约 30 wt%、或约 15 wt% ~ 约 30 wt%。

[0129] 重要的是, 在本发明的不同实施方案中, 软咀嚼品不含或基本上不含对所希望的软咀嚼品崩解和 / 或活性成分 (一种或多种) 溶解特征有负面影响的淀粉, 诸如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、木薯淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、部分胶化淀粉等。

[0130] 调味剂

根据本发明, 软咀嚼品包括调味剂, 以改善适口性。调味剂可以是动物源性的或合成的。在不同的实施方案中, 调味剂是动物源性调味剂, 典型地, 具有肉味。例如, 适宜的调味剂包括鸡肝粉、猪肝粉、牛肉、火腿、鱼或生皮 (rawhide) 源性产品。在不同的实施方案中, 软咀嚼品包括猪肝粉调味剂。在另外的实施方案中, 软咀嚼品包括合成的调味剂。

[0131] 一般而言,调味剂占所述软咀嚼品的至少约 1 wt%、至少约 5 wt%、至少约 10 wt%、至少约 15 wt%、至少约 20 wt%、至少约 25 wt%。典型地,调味剂占所述软咀嚼品的约 5 wt%~约 40 wt%、更典型地约 10 wt%~约 35 wt%、再更典型地约 15 wt%~30 wt%。

[0132] 若需要,可使用味道增强剂诸如酵母、酵母提取物或谷氨酸单钠,只要它不对活性成分的化学稳定性或所希望的软咀嚼品崩解特征有负面影响即可。

[0133] 但重要的是,在本发明的不同实施方案中,软咀嚼品不含或基本上不含大豆产品。一般而言,大豆产品在一定程度上缺乏均一性,因而,在用作赋形剂时不期望地促进批次间变异性。因此,不含或基本上不含大豆产品的软咀嚼品有利地促进批次间均一性。

[0134] 保湿剂

根据本发明,软咀嚼品包括至少一种保湿剂,所述保湿剂通过保持软咀嚼品中的水分来软化软咀嚼品。在不同的实施方案中,保湿剂包含甘油。另外适宜的保湿剂包括三乙酸甘油酯、聚葡萄糖和乳酸。

[0135] 一般而言,保湿剂占所述软咀嚼品的至少约 10 wt%、至少约 15 wt% 或至少约 20 wt%。典型地,保湿剂占所述软咀嚼品的约 5 wt%~约 50 wt%、约 10 wt%~约 45 wt%、约 15 wt%~约 40 wt%、约 20 wt%~约 35 wt%、或约 20 wt%~约 30 wt% (例如,约 25 wt%)。

[0136] 在不同的实施方案中,造粒流体包含保湿剂,且在与干燥成分合并后引入软咀嚼品制剂中。

[0137] 但重要的是,在本发明的不同实施方案中,软咀嚼品制剂不含或基本上不含聚乙二醇(PEG)和/或丙二醇。尽管不为理论所束缚,目前相信,某些苦味活性成分(例如,吡嗪酮)溶解于含有 PEG 或丙二醇的造粒流体中。结果,苦的活性成分不期望地均匀散布在整个软咀嚼品中,使得软咀嚼品的适口性较差。

[0138] 此外,软咀嚼品包含水。典型地,将水作为造粒流体的一个组分添加。一般而言,干燥之前软咀嚼品的初始水分含量为至少约 5 wt%、至少约 10 wt% 或至少约 15 wt%(例如,14% ± 3 wt%)。典型地,软咀嚼品的水分含量为约 2.5 wt%~约 25 wt%、约 5 wt%~约 25 wt%、约 5 wt%~约 15 wt%、约 10 wt%~约 20 wt%、或约 10 wt%~约 15 wt%。

[0139] 干燥(例如,于 60°C 和大气压力下干燥 20 分钟)之后软咀嚼品的水分含量为至少约 2.5 wt%、至少约 5 wt% 或至少约 10 wt%。典型地,干燥之后软咀嚼品的水分含量为约 2.5 wt%~约 20 wt%、约 5 wt%~约 20 wt%、约 5 wt%~约 15 wt%、约 10 wt%~约 20 wt%、约 10 wt%~约 15 wt% (例如,约 13 wt%)、或约 5 wt%~约 15 wt% (例如,约 10 wt%)。

[0140] 软咀嚼品的水分含量可例如通过卡尔·费歇尔滴定法来确定。

[0141] 粘合剂

根据本发明,软咀嚼品包括至少一种粘合剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮、低分子量 HPMC、藻酸盐以及其它本领域中众所周知的和药理学课本中描述的粘合剂。在不同的实施方案中,粘合剂包含聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚维酮 25)。

[0142] 典型地,粘合剂占所述软咀嚼品的至少约 0.5 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 3 wt%。在不同的实施方案中,粘合剂占所述软咀嚼品的约 0.5 wt%~约 10 wt%、约 1 wt%~约 8 wt%、约 2 wt%~约 6 wt%、或约 2 wt%~约 5 wt%。

[0143] 在不同的实施方案中,造粒流体包含粘合剂,且如同保湿剂,在与干燥成分合并后引入软咀嚼品中。

[0144] 重要的是,在本发明的不同实施方案中,软咀嚼品不含或基本上不含对所希望的软咀嚼品崩解和 / 或活性成分(一种或多种)溶解特征有负面影响的淀粉,诸如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、木薯淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、部分胶化淀粉等。

[0145] 抗氧化剂

根据本发明,软咀嚼品还包括至少一种抗氧化剂。抗氧化剂增加软咀嚼品的贮存期限(例如,通过限制调味剂的降解和 / 或氧化)。各种本领域已知的抗氧化剂适用于本发明。例如,抗氧化剂包括诸如 BHT (丁羟甲苯)、没食子酸丙酯、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、富马酸、苹果酸、枸橼酸、依地酸及其盐、卵磷脂、酒石酸、抗坏血酸钠、偏亚硫酸氢钠、BHA (丁羟茴醚)、单硫代甘油、Tenox 2、Tenox PG、Tenox s-1、生育酚类(α -、 β -或 δ -生育酚、生育酚酯类、 α -生育酚醋酸酯)、其他没食子酸烷基酯、白藜芦醇、槲皮素、苯甲酸、Trolox(N-乙酰半胱氨酸,6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-甲酸)、二甲基硫脲(DMTU)、橙皮素、四氢姜黄素、四氢去甲氧基姜黄素等之类的化合物。一般而言,抗氧化剂占所述软咀嚼品的至少约 0.01 wt%、至少约 0.1 wt%、至少约 1 wt%、至少约 2 wt% 或至少约 5 wt%。在不同的实施方案中,抗氧化剂占所述软咀嚼品的约 0.01 wt% ~ 约 15 wt%、0.1 wt% ~ 15 wt%、约 1 wt% ~ 10 wt%、5 wt% ~ 约 15 wt%、或约 5 wt% ~ 10 wt%。

[0146] 在不同的实施方案中,抗氧化剂包括没食子酸丙酯和 / 或枸橼酸。在这些和不同的另外实施方案中,抗氧化剂包括 BHT。

[0147] 在不同的实施方案中,造粒流体包含抗氧化剂,且在与干燥成分合并后引入软咀嚼品制剂中。造粒流体中抗氧化剂的引入促进了抗氧化剂在整个咀嚼品中的均匀分布。

[0148] 防腐剂

根据本发明的优选实施方案,软咀嚼品还包括至少一种防腐剂。防腐剂也增加软咀嚼品的贮存期限(例如,通过限制真菌生长)。各种本领域已知的防腐剂适用于本发明。防腐剂包括例如苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、溴硝丙二醇、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯)、溴化十六烷基三甲铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、甲酚、咪脲(imidurea)、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、醋酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞、氯甲十四烷基吡啶、季铵化合物等。防腐剂(一种或多种)一般占所述软咀嚼品的至少约 0.01 wt%、至少约 0.05 wt%、至少约 0.1 wt% 或至少约 0.5 wt%。在不同的实施方案中,防腐剂(一种或多种)占所述软咀嚼品的约 0.01 wt% ~ 约 2.0 wt% 或约 0.05 wt% ~ 约 1.0 wt%。

[0149] 在不同的实施方案中,防腐剂包含对羟基苯甲酸酯。

[0150] 在不同的实施方案中,造粒流体包含防腐剂,且在与干燥成分合并后引入软咀嚼品制剂中。造粒流体中防腐剂的引入促进了防腐剂在整个咀嚼品中的均匀分布。

[0151] 其它成分

软咀嚼品还可含有本领域已知的其它成分,诸如表面活性剂 / 润湿剂、pH 稳定剂、甜味剂和着色剂。

[0152] 可将表面活性剂或润湿剂加入软咀嚼品中,以促进活性成分增溶、防止结晶和防止相分离。适宜的表面活性剂包括例如十二烷基硫酸钠、山梨坦酯、聚乙烯醇、聚山梨酯 80、泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆 124、188、338 和 407)等。在不同的实施方案中,软咀嚼品包含十二烷基硫酸钠。维生素 E TP GS (D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯)除其它特性(吸

收增强剂、维生素 E 来源) 外还具有乳化和增溶特性, 并可加入本发明软咀嚼品中。

[0153] 在不同的实施方案中, 造粒流体包含表面活性剂(例如, 十二烷基硫酸钠), 且在干燥成分合并后引入软咀嚼品制剂中。

[0154] 但重要的是, 在本发明的不同实施方案中, 软咀嚼品制剂不含或基本上不含油, 诸如蓖麻油, 矿物油, 植物油诸如玉米油、花生油、橄榄油或大豆油等。此外, 在这些和不同的另外实施方案中, 软咀嚼品制剂不含或基本上不含蜡。

[0155] 软咀嚼品还可包括 pH 稳定剂。此类化合物在本领域中是众所周知的, 且包括例如乙酸 / 乙酸盐、苹果酸 / 苹果酸盐、枸橼酸 / 枸橼酸盐、酒石酸 / 酒石酸盐、乳酸 / 乳酸盐、磷酸 / 磷酸盐、甘氨酸 / 甘氨酸盐、三羟甲基氨基甲烷、谷氨酸 / 谷氨酸盐以及碳酸钠。

[0156] 软咀嚼品可包括各种着色剂。着色剂是本领域已知的, 且包括例如有机染料、莱克涂剂、天然色料诸如焦糖以及基于例如氧化铁或二氧化钛的矿物性颜料。

[0157] 软咀嚼品还可包括各种甜味剂, 诸如糖精钠、木糖醇、麦芽糖醇、阿司帕坦、环拉酸钠(sodium cyclamate) 和三氯蔗糖。在不同的实施方案中, 软咀嚼品包含糖精钠。

[0158] 在不同的实施方案中, 造粒流体包含甜味剂(例如, 糖精钠), 且在干燥成分合并后引入软咀嚼品制剂中。

[0159] 在特别的实施方案中, 软咀嚼品包含十二烷基硫酸钠和糖精钠。在另外的实施方案中, 软咀嚼品包含没食子酸丙酯、枸橼酸、十二烷基硫酸钠和糖精钠。

[0160] II. 制备方法

本发明还涉及上述改良软咀嚼品的制备方法。

[0161] 根据本发明, 所述方法包括制备包含干燥组分的混合物。在另外的实施方案中, 干燥组分包括至少一种活性成分、崩解剂和调味剂。在这些和不同的另外实施方案中, 干燥组分包括至少一种活性成分、崩解剂、调味剂、抗氧化剂和防腐剂。制备混合物包括: 在不施加加热的情况下, 使干燥组分在室温下(即, 约 20°C ~ 25°C) 于混合器中混合直至获得均匀混合物。

[0162] 所述方法还包括制备造粒流体。在不同的实施方案中, 造粒流体包含水、保湿剂和粘合剂。在这些和不同的另外实施方案中, 造粒流体包含水、保湿剂、粘合剂、抗氧化剂和防腐剂。造粒流体还可进一步包含表面活性剂或润湿剂、甜味剂和 / 或着色剂。

[0163] 制备包含干燥组分的混合物和造粒流体之后, 以足以产生具有所希望初始水分含量的湿均匀捏塑体的相对比例, 将所述混合物和流体在混合器(例如, 低剪切力行星式混合器) 中合并。

[0164] 然后使均匀捏塑体形成软咀嚼品。由捏塑体形成软咀嚼品的可接受的方法包括本领域和食品工业已知的方法。在冲出(punch-out) 或敲出方法中, 使捏塑体以薄层形式铺展开。典型地, 捏塑体层的厚度为约 2 mm ~ 约 10 mm、约 2 mm ~ 约 8 mm、约 2 mm ~ 约 6 mm、或约 2.5 mm ~ 约 5 mm。可利用本领域和食品工业中众所周知的装置, 诸如捏塑体碾(dough rollers)、压机(presses)、铺展机(spreaders)等, 形成捏塑体层。一旦形成捏塑体层, 由捏塑体层(例如, 若使用圆型模具, 具有约 20 ~ 30 mm 的直径) 冲出软咀嚼品。由捏塑体形成软咀嚼品的其它可接受的方法包括例如模塑技术(例如, 借助于诸如可获自 Formax Corporation 的 FORMAX F6 型之类的铸模机)。但是在某些实施方案中, 用于形成软咀嚼品的方法不包括挤出。无论形成方法如何, 软咀嚼品可采取任何形状(例如, 圆形、鱼形、骨形

等)。

[0165] 形成之后,令软咀嚼品干燥直至水分含量得以减少(例如,减少到约 12 wt%(±5%)或到例如约 10 wt%(±5%)。干燥之后,可包装软咀嚼品用于储存(例如,于铝箔袋、铝泡罩包装等中)。

[0166] 以下实施例只不过是意在进一步举例和阐明本发明。因此,实施例不应被认为是限制本发明的范围或本发明得以实施的方式。

[0167] 实施例 1

在本实施例中,制备包含不同活性成分和崩解剂的软咀嚼零食,并按照标准化试验流程测量崩解时间。

[0168] 在不施用任何热的情况下,在室温(20℃~25℃)下将活性成分(1)吡嗪酮、(2)双羟萘酸噻嘧啶和(3)非班太尔(microfine)与猪肝粉、崩解剂、任何防腐剂和任何抗氧化剂以表 1~3 所示比例于混合器中均匀地混合。将由甘油、净化水、聚维酮 25、糖精钠、十二烷基硫酸钠以表 1~3 所示比例组成的造粒流体慢慢地加入混合器(例如,低剪切力行星式混合器,可获自 Kenwood),并短时(约 1~2 分钟)混合直至形成湿的均匀捏塑体。然后,通过穿经实验室规模的机器(例如,Haussler L30 捏塑体铺展机),使捏塑体以片的形式铺展开。

[0169] 将表 1~3 所示直径的软咀嚼零食由捏塑体层冲出,于约 60℃干燥直至水分含量减少到 12±5 wt%(即,用时约 20 分钟)。通过卡尔·费歇尔滴定法(K.F.)来测定每一干燥零食的水分含量。

[0170] 在零食形成之后的不同阶段用欧洲药典 6.0 的崩解方法 2.9.1(试验 B)测试零食。表 1~3 显示了在零食干燥前接受测试的零食的崩解试验结果。图 1~3 显示了在 60℃干燥约 20 分钟之后以及在 40℃于铝箔袋中储存若干天之前或之后的零食的崩解试验结果。图 1~3 中未提供零食制剂 3、4、11、30 和 33 的崩解结果。这些零食制剂的崩解时间超过 45 分钟。

[0171] 值得注意的是,在所测试的崩解剂之中,发现羧甲纤维素钙是最好的崩解剂,因为即便在 40℃于铝箔袋中储存后崩解时间也保持几乎不变。还发现,用 PARTECK M 200 和 PARTECK ODT 制成的软咀嚼零食的崩解时间在储存时相当恒定。

表1

成分	软咀嚼品制剂								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
吡啶酮	50	50	50	50	50	50	50	50	50
双羟萘酸噻嘧啶	144	144	144	144	144	144	144	144	144
非班太尔microfine	150	150	150	150	150	150	150	150	150
猪肝粉	380	380	380	380	380	380	380	380	380
枸橼醛	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食
没食子酸丙酯	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食	mg/零食
Kollidon CL (交联聚维酮)	100	---	---	---	---	400	800	---	---
Kollidon 12 PF (聚维酮)	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---
Polylasdone XL 10 (交联聚维酮)	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---
Ac-Di-Sol (交联羟甲基纤维素钠)	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---
Primogel (淀粉羟甲基纤维素)	100	200	---	---	---	---	---	400	800
羧甲基纤维素钙 (羧基甲基纤维素钙)	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---
羧甲基纤维素钠 (共加工的d-甘露醇、交联维酮、聚乙	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---
酸乙酯和聚维酮)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Lactiflash (直接可压缩性甘露醇和淀粉)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Parteck ODT (喷雾干燥的甘露醇 (BET>2 m ² /g)	---	---	---	200	200	---	---	---	---
和交联羟甲基纤维素的组合)	---	---	200	---	---	---	---	---	---
Pearlitol Flash (直接可压缩性甘露醇和淀粉,	---	---	---	---	---	---	---	---	---
80:20)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Soluplus (聚乙基内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙	---	---	---	---	---	---	---	---	---
醇接枝共聚物)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Microcel MC-500 (微晶纤维素)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
甘油	547.8	730.4	335.5	366.6	366.6	825.8	1341.9	1101.0	1654.0
聚维酮25	102.5	102.5	47.1	51.4	51.4	115.8	188.3	154.5	232.1
糊精	4.2	4.2	1.9	2.1	2.1	4.8	7.7	6.3	9.5
十二烷基硫酸钠	3.0	3.0	1.4	1.5	1.5	3.4	5.5	4.5	6.8
纯化水	547.8	365.2	167.7	183.3	183.3	412.9	670.9	550.5	827.0
总重量, mg	2129.4	2129.4	1477.6	1528.9	1528.9	2486.7	3738.3	2940.9	4253.4
直径, mm	25	26	20	20	26	26	26	26	26
厚度, mm	NA	4.4	4.0	4.2	3.1	5.2	8.0	5.8	8.2
干燥后水分 (K.F.), %	NA	14	NA	11	12	14	NA	17	17
干燥前崩解时间, 3个零食 (min/min/min)	08/08/09	09/09/10	17/17/18	14/14/14	08/09/09	14/15/15	18/20/22	10/10/10	12/12/12

表1. (续)

成分		软咀嚼剂									
		10	11	12A	12B	13	14	15	16	17	
吡啶酮 双羟磷酸噻嘧啶 非那太尔microfine 猪胆粉	mg/零食	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	mg/零食	144	144	144	144	144	144	144	144	144	
	mg/零食	150	150	150	150	150	150	150	150	150	
	mg/零食	380	380	380	380	380	380	380	380	380	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	100	---	---	
枸橼酸 没食子酸丙酯 Kollidon CL (交联聚维酮) Kollidon 12 PF (聚维酮) Polyplasdone XL 10 (交联聚维酮) Ac-Di-Sol (交联羧甲基纤维素钠) Primogel (淀粉羟基乙酸) 羧甲基纤维素钙 (羧甲基纤维素钙) Ladiflash (共加工的d-甘露醇、交联聚维酮、聚乙酸乙酯和聚维酮) Parleek ODT (喷雾干燥的甘露醇 (BET>2 m ² /g) 和交联羧甲基纤维素的组合) Pearlitol Flash (直接可压性甘露醇和淀粉, 80:20) Soluplus (聚乙炔己内酯-聚乙酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物) Microcel MC-500 (微晶纤维素)	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	50	---	---	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
	mg/零食	---	100	---	---	---	---	---	---	---	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
	mg/零食	100	---	---	---	---	160	---	200	---	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	200	---	---	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---	200	
	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
甘油 聚维酮25 糖精钠 十二烷基硫酸钠 净化水	mg/零食	---	---	---	---	---	---	---	---	---	
	mg/零食	593.6	276.3	438.7	438.7	387.1	645.2	331.5	567.8	361.3	
	mg/零食	83.3	38.8	61.6	61.6	54.3	90.5	46.5	79.7	50.7	
	mg/零食	3.4	1.6	2.5	2.5	2.2	3.7	1.9	3.3	2.1	
	mg/零食	2.4	1.1	1.8	1.8	1.6	2.7	1.4	2.3	1.5	
总重量, mg 直径, mm 厚度, mm 干燥后水分 (K.F.), % 干燥前崩解时间, 3个零食 (min/min)	mg/零食	296.8	138.1	219.4	219.4	193.6	322.6	165.8	283.9	180.7	
	mg/零食	1903.5	1379.9	1648.0	1648.0	1562.8	1988.7	1621.1	1860.9	1520.2	
	mg/零食	26	26	26	26	26	26	26	26	26	
	mg/零食	3.7	2.5	3.2	3.2	3.2	3.9	3.0	3.4	2.8	
	mg/零食	13	9	11	NA	10	15	10	13	10	
		10/10/10	13/13/13	06/06/07	NA	06/06/07	08/08/08	06/07/07	11/11/11	09/09/10	

NA: 未测出。

表2.

成分	软咀嚼片制剂										
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
吡唑酮	mg/零食	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
双羟萘酸噻嘧啶	mg/零食	144	144	144	144	144	144	144	144	144	144
非班太尔microfine	mg/零食	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
羟肝粉	mg/零食	380	380	380	380	380	380	380	380	380	380
枸橼酸	mg/零食	--	--	--	100	100	100	100	--	--	--
没食子酸丙酯	mg/零食	--	--	--	50	50	50	50	--	--	--
果糖	mg/零食	--	--	--	--	200	--	--	--	--	--
糊粉	mg/零食	--	--	--	200	--	--	--	--	--	--
Tabletose 80 (乳糖-水合物)	mg/零食	--	--	--	200	--	--	--	--	--	--
Parteck M 200 (喷雾干燥的直接压缩用甘露醇—平均粒度 (µm) >200)	mg/零食	--	--	100	--	--	--	--	200	200	--
Parteck SI 400 (喷雾干燥的直接压缩用山梨醇—平均粒度 >400 µm)	mg/零食	--	--	--	--	--	200	--	--	--	--
Pearlitol SD 100 (喷雾干燥的甘露醇—平均粒度 100 µm)	mg/零食	200	--	--	--	--	--	--	--	--	200
Pearlitol SD 200 (喷雾干燥的甘露醇—平均粒度 200 µm)	mg/零食	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Pluronic F 68 (嵌段共聚型表面活性剂)	mg/零食	--	--	--	--	--	--	200	--	--	--
Soluplus (聚乙炔己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物)	mg/零食	--	200	--	--	--	--	--	--	--	--
Microcel MC-500 (微晶纤维素)	mg/零食	--	--	100	--	--	--	--	--	--	--
甘油	mg/零食	361.3	322.6	335.5	303.9	276.3	276.3	276.3	335.5	335.5	335.5
聚维酮25	mg/零食	50.7	45.3	47.1	42.6	38.8	38.8	38.8	47.1	47.1	47.1
糖精钠	mg/零食	2.1	1.9	1.9	1.8	1.6	1.6	1.6	1.9	1.9	1.9
十二烷基硫酸钠	mg/零食	1.5	1.3	1.4	1.3	1.1	1.1	1.1	1.4	1.4	1.4
净化水	mg/零食	180.6	161.3	167.7	151.9	138.1	138.1	138.1	167.7	167.7	167.7
总重量, mg		1520.1	1456.3	1477.6	1575.4	1529.9	1529.9	1529.9	1477.6	1477.6	1477.6
直径, mm		20	26	26	26	26	26	26	26	26	26
厚度, mm		4.5	2.9	2.6	2.9	2.8	2.70	2.8	2.7	2.7	2.7
干燥后水分 (K.F.), %		NA	9	10	10	11	11	10	10	NA	10
干燥前崩解时间, 3个零食 (min/min)		15/15/16	10/10/10	10/10/11	11/11/12	09/09/09	11/12/12	18/19/19	10/10/11	NA	09/09/09

NA: 未测出。

表3.

成分	软咀嚼剂									
	29	30	31	32	33	34	35			
吡啶酮	50	50	50	50	50	50	50			
双羟基酸噻啉啉	144	144	144	144	144	144	144			
非那太尔microfine	150	150	150	150	150	150	150			
猪肝粉	380	380	380	380	380	380	380			
枸橼酸	---	---	100	100	100	---	---			
没食子酸丙酯	---	---	50	50	50	---	---			
HPMC 5cp (5 cp粘度的羟丙基纤维素 (25℃下的2%溶液))	---	---	200	---	---	---	---			
HPC-L (低粘度的羟丙基纤维素)	---	---	---	200	---	---	---			
Avicel PH 101 (微晶纤维素)	200	---	---	---	---	400	---			
Microcel MC-500 (微晶纤维素)	---	---	---	---	---	---	---			
玉米淀粉 (湿)	---	---	---	---	---	---	200			
无水Emcompress (磷酸氢钙)	---	---	---	---	200	---	---			
维生素E TPGS	---	200	---	---	---	---	---			
甘油	541.9	206.5	386.8	331.5	331.5	592.8	387.1			
聚维酮 25	76.0	29.0	54.3	46.5	46.5	83.2	54.3			
糖精钠	3.1	1.2	2.2	1.9	1.9	3.4	2.2			
十二烷基硫酸钠	2.2	0.9	1.6	1.4	1.4	2.4	1.6			
净化水	270.9	103.2	193.4	165.8	165.8	296.4	193.6			
总重量, mg	1818.2	1264.7	1712.2	1621.1	1621.1	2102.3	1562.8			
直径, mm	26	26	26	26	26	26	26			
厚度, mm	4.0	NA	3.2	2.9	2.9	4.0	NA			
干燥后水分 (K.F.), %	13	NA	10	10	10	14	11			
干燥前崩解时间, 3个零食 (min/min/min)	17/17/18	22/22/22	16/16/16	12/12/13	13/13/14	26/26/26	10/10/11			

NA: 未测出。

表4

成分		软咀嚼品制剂	
		36	37
恩氟沙星	mg/零食	50	---
普多沙星	mg/零食	---	50
猪肝粉	mg/零食	380	380
没食子酸丙酯	mg/零食	3.26	3.26
对羟基苯甲酸甲酯	mg/零食	1.46	1.46
对羟基苯甲酸丙酯	mg/零食	0.16	0.16
Parteck ODT (喷雾干燥的甘露醇 (BET>2 m ² /g)和交联羧甲纤维素钠 的组合)	mg/零食	494	494
甘油	mg/零食	389.65	389.65
聚维酮25	mg/零食	54.68	54.68
糖精钠	mg/零食	2.24	2.24
十二烷基硫酸钠	mg/零食	1.61	1.61
净化水	mg/零食	194.83	194.83
总重量, mg		1571.9	1571.9
直径, mm		26	26
厚度, mm		2.3	2.3
干燥后水分 (K.F.), %		11	11
崩解时间 (min)		9	9

[0172] 鉴于上述情况可以看出,本发明的若干目的得以实现,且得到了其它有利的结果。

[0173] 由于可在不偏离本发明范围的情况下对上述制剂、产品和方法作出各种改变,以上描述中所含和附图中所示的全部内容应解释为是说明性的而非限制性的。

[0174] 当介绍本发明或其优选实施方案(一或多个)的要素时,冠词“一”和“所述”意在表示存在一个或多个所述要素。术语“包含”、“包括”和“具有”意在是包含首尾的,并表示除所列要素外还可存在附加的要素。

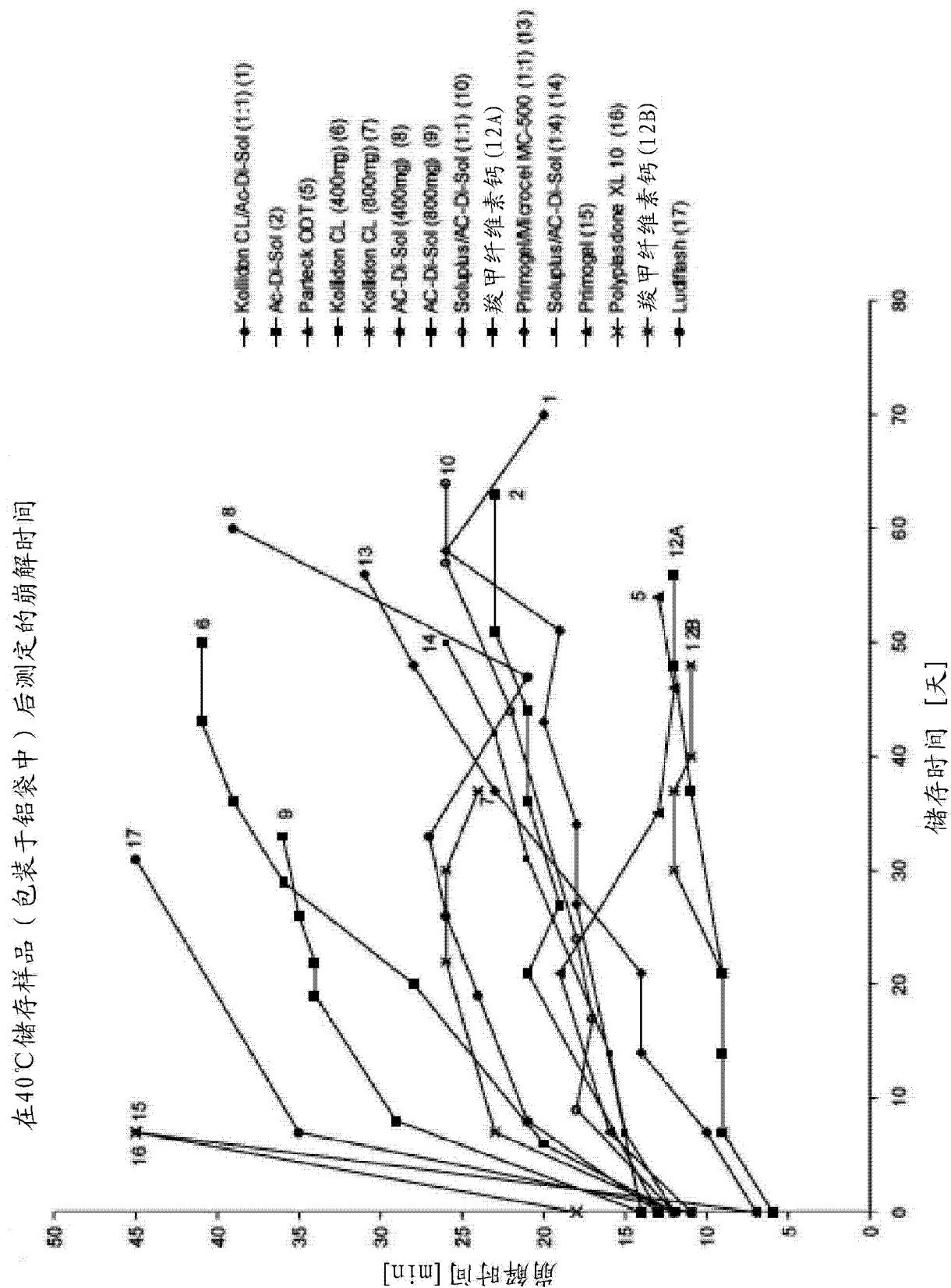


图 1

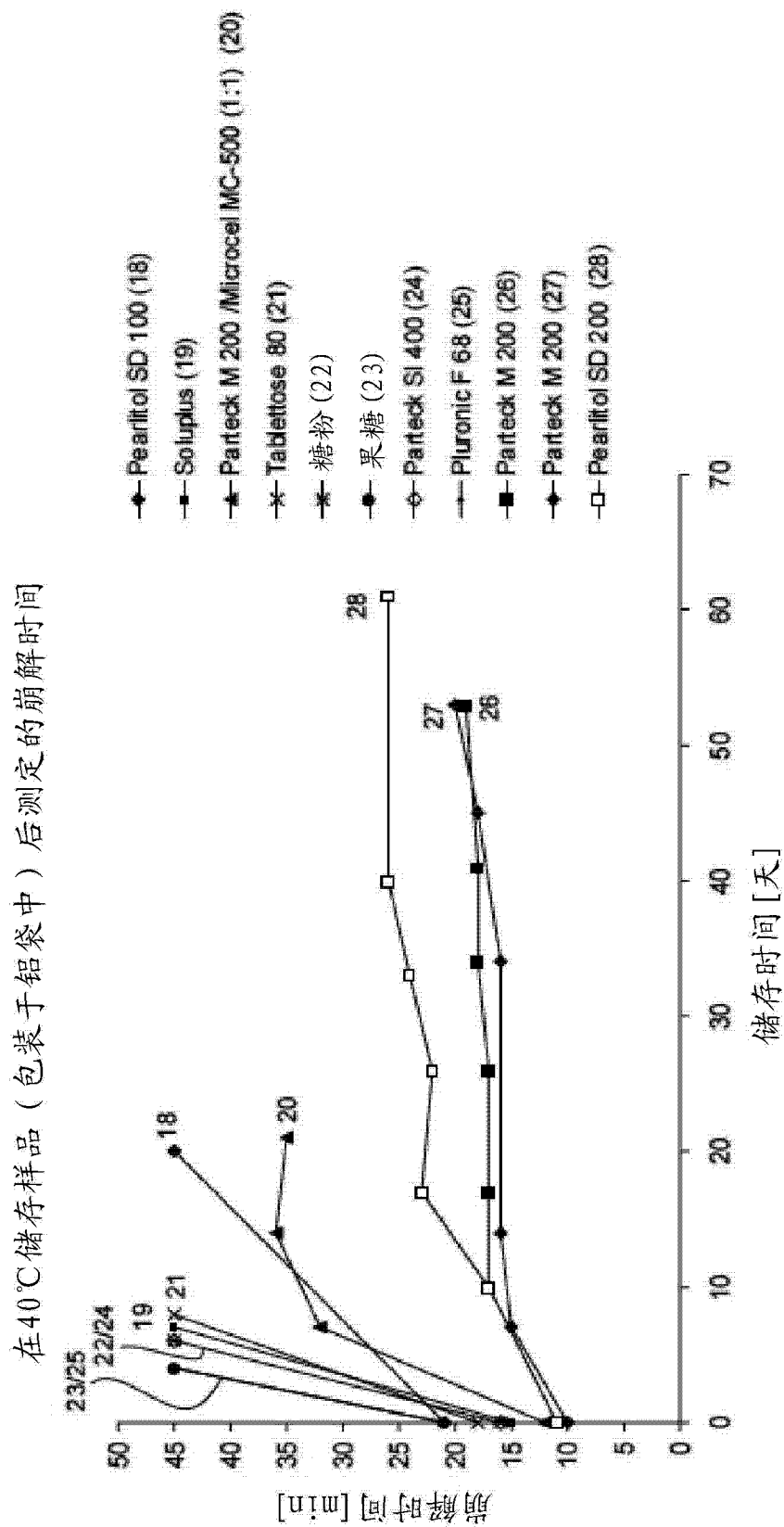


图 2

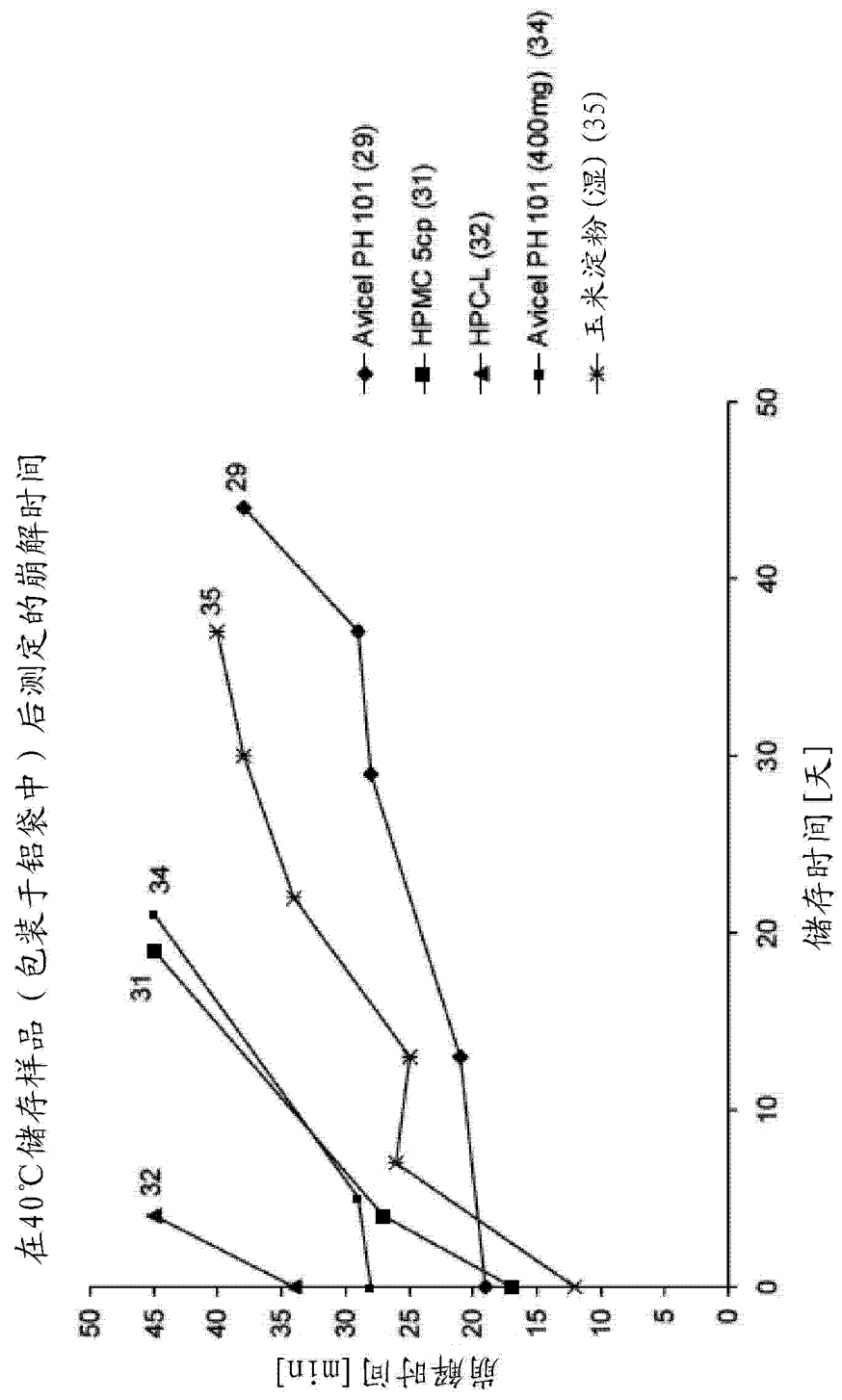


图 3