



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1909916 B

(45) 授权公告日 2010.10.13

-
- (21) 申请号 200580002377.X *A61K 131/00* (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
- (22) 申请日 2005.01.14
- (30) 优先权数据
10/759,892 2004.01.16 US
审查员 叶青
- (85) PCT申请进入国家阶段日
2006.07.13
- (86) PCT申请的申请数据
PCT/US2005/001282 2005.01.14
- (87) PCT申请的公布数据
W02005/072759 EN 2005.08.11
- (73) 专利权人 亚美利技术股份有限公司
地址 美国明尼苏达州
- (72) 发明人 M·奥尔德里特 R·E·李 F·韦林
- (74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
代理人 徐迅
- (51) Int. Cl.
A61K 36/752 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称
含有越桔提取物的泡腾组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种泡腾组合物,它含有泡腾剂和越桔提取物,其中越桔提取物的量较好为足以适当减少存在于泌尿道感染患者尿液中的细菌数量。

1. 一种含有泡腾组合物的口服片剂,其特征在于,所述泡腾组合物含有:
至少 200mg 的越桔提取物,
含有以组合物的总重量为基准计,10 重量%~ 60 重量%酸和以组合物的总重量为基准计,10 重量%~ 60 重量%碱的泡腾剂,
10 重量%~ 60 重量%粘合剂,以及
1 重量%~ 15 重量%润滑剂,
所述片剂在小于 2.5 分钟内崩解于温度约 22°C 的水中。
2. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述越桔提取物包括越桔油。
3. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述越桔提取物是水溶性越桔提取物粉末。
4. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述越桔提取物包含原花色素。
5. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述片剂含有至少 500mg 越桔提取物。
6. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述片剂含有约 750mg ~约 1500mg 越桔提取物。
7. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述片剂含有约 1000mg 越桔提取物。
8. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述片剂含有 10 重量%~ 35 重量%的越桔提取物。
9. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述泡腾剂包含碳酸氢钠和柠檬酸,所述片剂还含有聚乙二醇、山梨醇和苯甲酸钠。
10. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,含有 20 重量%~ 25 重量%的山梨醇。
11. 如权利要求 1 所述的片剂,其特征在于,所述片剂溶于过量水形成没有表面浮渣的混合物。
12. 一种含有泡腾组合物的口服片剂,其特征在于,所述泡腾组合物含有:
50mg ~ 200mg 的越桔籽油,
含有以组合物的总重量为基准计,10 重量%~ 60 重量%酸和以组合物的总重量为基准计,10 重量%~ 60 重量%碱的泡腾剂,
10 重量%~ 60 重量%粘合剂,以及
1 重量%~ 15 重量%润滑剂,
所述片剂具有至少 5 千磅的硬度并在小于 2.5 分钟内于水中崩解。
13. 一种大量生产多批权利要求 12 所述的泡腾片剂的方法,其特征在于,所述方法包括:
用权利要求 12 中所述的泡腾组合物填充压片机的多个模圈,
在冲头的两面之间挤压所述泡腾组合物,在每个模圈中形成具有至少 5 千磅的硬度的片剂,以及
从所述模圈弹出所述片剂。
14. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,它还包括将所述片剂单片密封在包装材料中形成不透气的密封包装。
15. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,它还包括在混合所述越桔提取物与所述泡腾剂之前,干燥越桔提取物。
16. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,所述片剂没有粘冲、脱盖以及模圈壁磨

蚀。

17. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,所述方法还包括:
将越桔籽油与所述碱混合形成混合物,并
将所述混合物与所述酸、所述粘合剂和所述润滑剂混合。

含有越桔提取物的泡腾组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有越桔 (cranberry) 提取物的泡腾组合物。

[0002] 含有类黄酮 (例如花色苷、黄酮醇以及原花色苷)、羟基肉桂酸、酚、多酚、 ω -3 脂肪酸和 ω -6 脂肪酸的越桔以其具有的潜在健康益处而著称。例如,越桔汁经常在治疗泌尿道感染中被推荐使用。“泌尿道感染”是指包括膀胱炎 (膀胱的感染)、肾盂肾炎 (pyelonephritis, 肾的感染)、尿道炎 (尿道的感染) 的各种疾病。各种研究表明,越桔汁尤其是越桔中存在的原花色苷类可以抑制细菌 (例如大肠杆菌 (E. coli)) 附着和寄居在泌尿道的壁上。一项研究表明,在一日食用 10 盎司的市售越桔汁鸡尾酒的老年女性的尿液中,显示了细菌和白细胞计数水平的减少。

[0003] 越桔还以其相对高的抗氧化剂含量而著称。抗氧化剂已经成为抵抗疾病的亮点。

[0004] 通常,使用者以瓶装的形式在市场上购得越桔汁,这种形式通常包括多种服务。有时这种瓶装可以是颇不方便的给药剂型方式,且也不容易得到。另外,很多市场上可购得的越桔汁因其经常含有甜味剂和其它添加剂,因而并不是 100% 的汁。在大多数市场上可购得的越桔汁中,只有产品中存在的一部分汁是越桔汁。

[0005] 为了以方便和更浓缩的方式来提供越桔的有益功效,人们已作了各种努力。一种努力是开发越桔汁的片剂。另一努力是开发在一段时间内向机体提供越桔提取物的定时释放胶囊。

[0006] 当尝试大量生产片剂时,出现了各种各样的问题,包括粘冲 (picking)、模圈壁磨蚀、脱盖 (capping) 以及分层,“粘冲”指当一部分片剂组合物粘附在形成片剂用的冲头的一个或多个面上时所出现的现象。在大量生产片剂中,压片机的模圈中充满泡腾组合物,压片机的模圈冲头的两个相对的面冲压在一起,挤压组合物形成片剂,然后片剂从模圈弹出。这就是在片剂被从模圈冲头弹出之后,“粘冲”的组合物所粘附的两个冲头面。粘冲也可以由片剂表面出现的凹入来证明 (即片剂的表面)。

[0007] “模圈壁磨蚀”指当片剂组合物粘附或积累在片剂的侧壁上时出现的现象。模圈壁磨蚀也可以由在片剂的侧壁出现的划痕和条纹来证明。

[0008] “脱盖”指片剂的顶表面从片剂的主体分离。

[0009] “分层”指当片剂被分成两半时,在片剂中可看到明显的条纹或层存在。当出现分层时,片剂常常在压片过程中破裂、在侧面断裂以及从模圈弹出时成两部分。

发明内容

[0010] 一方面,本发明的片剂中含有一种泡腾组合物,该泡腾组合物含有至少 200mg 的越桔提取物、一种含有酸和碱的泡腾剂、粘合剂以及润滑剂,其中,该片剂在小于 2.5 分钟内在水中崩解。在一实施方式中,所述越桔提取物包括越桔油。在另一实施方式中,所述越桔提取物是水溶性的越桔提取物粉末。在一些实施方式中,所述越桔提取物包括原花色苷。

[0011] 在一实施方式中,所述片剂含有至少 500mg 的越桔提取。在其它实施方式中,所述片剂中含有 750mg ~ 1500mg 的越桔提取物。在一些实施方式中,所述片剂含有大约 1000mg

的越桔提取物。在另一实施方式中,所述片剂中含有至少 2 重量%的越桔提取物。在一些实施方式中,所述片剂中含有 10 重量%~35 重量%的越桔提取物。在一实施方式中,所述片剂在小于 2 分钟内溶解。

[0012] 在又另一实施方式中,所述泡腾剂包括碳酸氢钠和柠檬酸,所述片剂还含有聚乙二醇、山梨醇和苯甲酸钠。在一些实施方式中,所述片剂中含有 20 重量%~25 重量%山梨醇。

[0013] 在其它实施方式中,所述片剂还含有氢氧化镁。

[0014] 在又另一实施方式中,所述片剂还含有与越桔提取物不同的越桔增香剂。

[0015] 在一实施方式中,所述片剂溶于过量的水中形成没有表面浮渣的混合物 (composition)。

[0016] 在其它实施方式中,所述片剂含有一种泡腾组合物和一种泡腾剂,所述泡腾组合物含有 50mg ~ 200mg 的越桔籽油,所述泡腾剂含有酸和碱,所述片剂具有至少为 5 千磅 (Kp) 的硬度,并且在小于 2.5 分钟内在水中崩解。

[0017] 在一些实施方式中,所述片剂含有一种泡腾组合物,该泡腾组合物中含有越桔提取物、泡腾剂、粘合剂以及润滑剂,其中所含越桔提取物的量足以显著减少在泌尿道感染患者的尿液中存在的细菌数量。

[0018] 在一实施方式中,越桔提取物的量足以显著减少泌尿道感染患者的尿液中存在的大肠杆菌数量。在另一实施方式中,所述片剂还含有氢氧化镁。

[0019] 在另一方面,本发明提供了一种治疗泌尿道感染的方法,该方法包括将发明第 1 方面所述的泡腾片崩解于至少 200mL 的水中,以及给患者口服所得的混合物。

[0020] 在另一方面,本发明提供了一种大量生产多批泡腾片剂 (multiple effervescent tablets) 的方法,该方法包括用泡腾组合物填充压片机的多个模圈,所述泡腾组合物含有至少 200mg 越桔提取物、含有酸和碱的泡腾剂、粘合剂以及润滑剂,在冲头的两个面之间挤压该泡腾组合物形成片剂,从模圈弹出片剂,所述的每个模圈至少具有 5Kp 的硬度。在一实施方式中,所述方法还包括在包装材料中密封一些独立的片剂形成不透气的密封包装。在另一实施方式中,所述方法还包括将越桔提取物与泡腾剂混合之前干燥越桔提取物。

[0021] 在其它实施方式中,所述包装材料包括金属箔囊。在一些实施方式中,所述包装材料是泡罩包装 (blister pack)。

[0022] 在另一实施方式中,所述片剂没有出现粘冲、脱盖以及模圈壁磨蚀。

[0023] 在其他实施方式中,所述越桔提取物包括越桔油,所述方法还包括将越桔油和碱混合形成混合物,以及将所述混合物与粘合剂和润滑剂混合。

[0024] 本发明提供一种泡腾组合物,该泡腾组合物迅速崩解,更好为形成没有表面浮渣的澄清溶液,本发明同时向使用者提供一种口感好、视觉愉快的越桔提取物的来源来服用。可配制的所述泡腾组合物含有治疗有效量的越桔提取物,并且可用于治疗泌尿道感染的患者。

[0025] 本发明还提供一种泡腾组合物,它可以用于片剂的大量生产操作来生产片剂,并且不出现粘冲、模圈壁磨蚀、脱盖以及分层。

[0026] 其它的特征和优点将从以下对优选实施方式的描述以及从权利要求范围中显而易见。

[0027] 词汇：

[0028] 本发明中，术语具有如下所示的意义：

[0029] “泡腾组合物”是指一种组合物，当放置于水成液中，它将释放气体（例如，二氧化碳）气泡。

[0030] 实施发明的最佳方式

[0031] 所述泡腾组合物含有泡腾剂和越桔提取物。该组合物较好含有对于治疗泌尿道感染的患者足以提供治疗的量的越桔提取物。疗效是指该量可以显著减少在泌尿道感染患者尿液中所检测到的一种或多种细菌菌株（例如大肠杆菌）的数量。本发明中，组合物中存在的该越桔提取物的量较好至少 200mg、至少 300mg、至少 500mg、500mg ~ 2000mg、500mg ~ 1500mg、750mg ~ 1500mg，甚至约 1000mg 每剂量单位。其它有用的组合物含有越桔提取物的量至少约 2 重量%、约 3 重量% ~ 约 50 重量%、约 10 重量% ~ 35 重量%，更优选为 15 重量% ~ 30 重量%。

[0032] 越桔提取物可以以不同的形式存在，包括例如粉末、包衣粉末和油。所述越桔提取物较好为水溶性粉末。有用的越桔提取物是可以获得的，例如来自 Ocean Spray 技术集团（密得波洛 (Middleboro)，马萨诸塞州）的越桔 90MX 粉末，来自 Cape Cod Biolab 公司（布扎兹海湾，马萨诸塞州）的 CRAN-MAX，以及来自 Van Drunen Farms（圣罗莎，加利福尼亚州）的 Future*CeuticalHiActives 越桔粉末。越桔油的一个合适来源是购自 Badger Oil Company（斯普纳 (Spooner)，威斯康星州）的越桔籽油。该越桔提取物可含有能增强粉状提取物的流动性的试剂（例如，氢氧化镁）。

[0033] 所述泡腾组合物是水溶性的且迅速崩解。较好地，当该泡腾组合物在室温下（约 22℃）放置于过量水中，在小于 2.5 分钟内或甚至小于 2 分钟内溶解形成澄清溶液。通过肉眼观察来确定组合物的均匀性和透明度。该组合物优选为自身混合 (self-mixing)，即，当在该泡腾组合物中加入过量的水时，该泡腾组合物不通过外来的混合或搅拌就可独自溶解。所得的混合物口感良好，容易咽服，并具有 3 ~ 5 的 pH 值。

[0034] 所述泡腾组合物是稳定的。较好为以下的情况，即，将该泡腾组合物于 40℃、75% 相对湿度储存在密封、不透气、防潮的包装中时，至少在 7 天、14 天或甚至 4 星期内该包装出现最小程度的可见的膨胀，甚至没有可见的膨胀。

[0035] 所述泡腾剂较好为包括酸和碱的泡腾组合对 (effervescent couple)。当接触水时，该泡腾剂活化，例如，当将粉末或片剂放置于一玻璃杯水中时。水释放酸和碱，并且该酸与碱相互反应产生二氧化碳气体，这将使含水组合物碳酸化。有用的酸的示例包括柠檬酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苹果酸、己二酸、酒石酸、富马酸、琥珀酸、酸式焦磷酸钠、乳酸、环己磺酸、氨基酸类及酸式盐类，和它们的酸酐，以及上述的混合物。有用的酸酐的示例包括柠檬酸酐、葡糖酸 -D- 内酯以及琥珀酸酐。有用的酸式盐的示例包括酒石酸氢钾、酸性柠檬酸盐、磷酸二氢钠、磷酸二氢二钠、亚硫酸氢钠以及上述化合物组合。组合物中存在的酸的量较好为 10 重量% ~ 约 60 重量%、约 15 重量% ~ 约 50 重量%，更优选为约 25 重量% ~ 40 重量%。

[0036] 所述碱较好能产生如二氧化碳的气体。合适的碳酸盐碱的示例包括碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸三钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钙、碳酸镁、氧化酶、甘氨酸钠碳酸盐、L- 赖氨酸碳酸盐、精氨酸碳酸盐、碳酸锌、氧化锌、氨基酸碳酸盐以及它们的混合物。组合物中所含的碱

的量较好为 10 重量%~约 60 重量%、约 15 重量%~约 50 重量%，更优选约 25 重量%~约 40 重量%。

[0037] 所述泡腾组合物可任选含有多种附加的活性剂，包括例如维生素、氨基酸、药学试剂、矿物质、食品添加剂以及它们的混合物。适宜的维生素类包括例如抗坏血酸（维生素 C）、天冬氨酸、维生素 B1、维生素 B2、烟酸、泛酸、维生素 B6、维生素 H、叶酸、维生素 PP、维生素 B12、硫辛酸、维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 以及它们的辅酶，以及胆碱、肉碱和 α 、 β 及 γ -胡萝卜素。辅酶的示例包括焦磷酸硫胺素、黄素单核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸、辅酶 I、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸辅媒 A 吡哆醛磷酸、生物胞素、四氢叶酸、辅酶 B12、硫辛酰胺、11-顺式-视黄醛及 1,25-二羟胆钙化醇，以及它们的混合物。

[0038] 适宜的氨基酸包括，例如 L-酪氨酸、异亮氨酸、鸟氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、牛磺酸、色氨酸、缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、组氨酸、胱氨酸、天冬氨酸、脯氨酸及丝氨酸，以及它们的混合物。

[0039] 矿物质的示例包括铁、锌、硒、铜、碘、磷、铬以及它们的混合物。

[0040] 合适的食品添加剂包括，例如蜜蜂花粉、麸、小麦胚芽、海藻、鱼肝油、人参、鱼油、氨基酸、蛋白质、维生素、 α -甘磷酸胆碱矿物质 (minerals α -glycerylphosphorycholine)、乙酰左旋肉碱及它们的盐，二十二碳六烯酸、越桔提取物、软骨素、甲磺酰基甲烷以及它们的混合物。

[0041] 所述组合物还可含有其它成分，包括例如矫味剂、填充剂、表面活性剂（例如聚山梨醇酯 80 和十二烷基硫酸钠）、着色剂（包括例如染料和颜料）、甜味剂以及流动剂。

[0042] 所述越桔提取物可以对所述泡腾组合物起到调味作用。另外，其它有用的矫味剂包括天然和人工的矫味剂，包括例如香精油、合成食用香精油、矫味芳香剂、油、液体、含油树脂，以及来自植物、叶子、花、果实、茎的提取物，以及它们的混合物。有用的调味剂包括例如柠檬油（例如柠檬、桔子、葡萄、白柠檬、葡萄柚）、水果香精（包括例如苹果、梨、桃子、葡萄、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝、杏）和其它的水果食用香料。其它有用的矫味剂包括例如醛类和酯类（例如苯甲醛（樱桃、杏仁）、柠檬醛（即 α -柠檬醛（柠檬、白柠檬））、橙花醛（即 β -柠檬醛（柠檬、白柠檬））、癸醛（桔子、柠檬）、辛醛（柑橘类水果）、壬醛（柑橘类水果）、十二醛（柑橘类水果）、甲苯醛（樱桃、杏仁）、2,6-二甲基辛醛（绿色水果）、2-十二碳烯醛 (dodecenal)（柑橘属、橘子）以及它们的混合物。

[0043] 有用的着色剂包括例如食物、药品和化妆品 (FD&C) 着色剂（包括染料、色淀以及某些天然和衍生的着色剂）。有用的色淀包括在氢氧化铝和其它合适的载体上吸附的染料。

[0044] 有用的甜味剂包括甜菊、糖类（例如蔗糖）、葡萄糖、转化糖、果糖、核糖、塔格糖、三氯蔗糖、马里多尔、赤藓糖醇、木糖醇及它们的混合物，以及糖精和它的各种盐（例如糖精的钠和钾盐）、环己烷氨基磺酸和它的各种盐、二肽类甜味剂（例如阿斯巴甜）、乙酰磺胺酸钾、二氢查耳酮、甘草甜以及糖醇类（包括例如山梨醇、山梨醇浆、甘露醇、木糖醇）和它们的混合物。

[0045] 所述泡腾组合物可以以多种形式提供，这些形式包括例如粉末（例如自由流动成粒）、片剂、胶囊、丸剂以及复合材料。较好的泡腾具有至少为 3 千磅 (Kp) 的硬度，更好为至少 5Kp、约 5Kp~约 10Kp，更优选为约 5Kp~约 8Kp，上述的硬度是在安装有应变仪的标准硬度试验器上测量获得。

[0046] 当为片剂形式时,所述组合物较好含有粘合剂、润滑剂以及它们的混合物。合适的粘合剂的示例例如淀粉、天然树胶、羧甲基纤维素、微晶纤维素、甲基纤维素、纤维素醚类、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、明胶、葡糖糖、乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、果胶、藻酸盐、聚丙烯酰胺、聚乙烯氧代偶氮烷酮 (polyvinylloxazolidone) 聚乙烯醇以及它们的混合物。较好为所述粘合剂是水溶性的。

[0047] 当上述情况时,该组合物中包有足够量的粘合剂来粘合共存在片剂中的组合物的组份,当含有粘合剂时,该组合物中含有的粘合剂的量较好为 10 重量%~约 60 重量%、约 15 重量%~约 50 重量%,更优选为约 20 重量%~约 40 重量%,或更优选为 20 重量%~30 重量%。

[0048] 适用于该组合物中的各种润滑剂包括水分解性、水溶性、非水溶性润滑剂以及它们的混合物。较好的润滑剂为水溶性的。一些润滑剂也起到粘合剂的功能,反过来也是一样。有用的水溶性润滑剂的示例包括苯甲酸钠、聚乙二醇、L-亮氨酸、己二酸以及它们的混合物。所述组合物还可以含有非水溶性润滑剂,包括例如硬脂酸盐(例如硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸锌)、油(例如矿物油、氢化的或部分氢化的植物油以及棉花籽油)以及它们的混合物。其它的非水溶性润滑剂包括例如动物脂肪、聚氧乙烯单硬酯酸酯、滑石以及它们的混合物。

[0049] 所述组合物中较好含有足量的润滑剂,以便使组合物能形成片剂并且以片剂形式从高速压片机中释放。当含有润滑剂时,所述组合物中含有的润滑剂的量较好为 1 重量%~约 15 重量%,约 1 重量%~约 12 重量%、约 2 重量%~约 10 重量%,或者更优选为约 3 重量%~约 8 重量%。

[0050] 所述泡腾组合物较好储存在防潮的包装内,包括例如密封的金属箔囊、泡罩包装、干燥的加帽管。有用的包装材料还包括金属箔、塑料膜和泡罩包装。

[0051] 可通过将所述组合物溶解于过量的水中(例如 8 盎司玻璃杯的自来水),形成水溶液来服用该组合物。将该泡腾组合物加入到水成液中之后,可搅拌组合物促进其在水成液中分散及/或溶解。

[0052] 用于压片的该泡腾组合物非常适于大量生产没有粘冲、模圈壁磨蚀、脱盖以及分层的泡腾片剂。可使用任何合适的片剂大量生产的装置和工艺。在《药物剂型:片剂》(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(第 1 卷,Lieberman,第二版,1989)中描述了用于泡腾组合物的有用的压片工艺的示例。该泡腾组合物的组分较好在配制之前先干燥。之后可在自动工艺中制造片剂,在该自动工艺中,压片机的多个模圈顺序地或同时填充所述泡腾组合物,两个冲头挤压所述泡腾组合物形成片剂,之后片剂从模圈弹出。片剂的重量差异较好不超过 +/-2.5%。然后片剂被放置在包装材料中,包装材料再被密封形成不透气的密封包装。包装的片剂被运送到其它的加工台进行进一步的加工,这些操作台包括例如用于进一步包装(例如打包和装袋)的附加包装台。

[0053] 片剂制造以及初始的包装操作较好在控制温度和湿度的条件下进行。控制的条件较好具有小于 18 格令 (grains)、小于 16 格令,更优选小于 15 格令的湿度。

[0054] 通过以下实施例来描述本发明。

[0055] 实施例

[0056] 实施例 1

[0057] 通过将以下成分混合来制备泡腾组合物:900mg 柠檬酸、300mg 碳酸氢钠、100mg 碳酸钠品级 50、500mg 速溶山梨醇 (sorbitol instant)、150mg 聚乙二醇 3350、90mg 苯甲酸钠、1000mg 越桔 90MX 越桔提取物 (OceanSpray, Lakeville-Middleboro, Massachusetts)、500mg 抗坏血酸、35mg 人工越桔矫味剂 (SD#705K) (Virginia Dare, Brooklyn New York)、30mg 阿斯巴甜以及 15mg 乙酰磺胺酸钾。

[0058] 接着将该组合物放置于 200ml 水中,并观察到其溶解形成澄清溶液。该溶液的口感与市售的越桔汁相同。

[0059] 实施例 2

[0060] 通过下述方法制备泡腾组合物,在低速下用 5 分钟时间在混合器中混合下述固体成分之前,用 12 目筛将下述的固体成分过筛,但是碳酸钠例外,它用 20 目筛过筛,这些固体成分为:1350mg 柠檬酸、700mg 碳酸氢钠、100mg 碳酸钠品级 50、750mg 速溶山梨醇、170mg 聚乙二醇 3350、100mg 苯甲酸钠、500mg CRAN-MAX 越桔提取物、35mg 人工越桔矫味剂 (SD#705K)、30mg 阿斯巴甜以及 15mg 乙酰磺胺酸钾。

[0061] 接着将该组合物放置于 200ml 水中,随后崩解。所得混合物的口感与市售的越桔汁相似。开始时在水中悬浮有红色颗粒,但是最终这些颗粒降至容器底部。观察到所述 CRAN-MAX 提取物不溶于 200ml 水。

[0062] 该组合物没有形成片剂。在冲头面上出现粘冲。

[0063] 实施例 3

[0064] 通过下述方法制备泡腾组合物,在低速下用 5 分钟时间在混合器中混合下述成分之前,用 12 目筛将下述的成分过筛,但是碳酸钠例外,它用 20 目筛过筛,这些成分为:1350mg 柠檬酸、700mg 碳酸氢钠、100mg 碳酸钠品级 50、1000mg 速溶山梨醇、200mg 聚乙二醇 3350、125mg 苯甲酸钠、500mg CRAN-MAX 越桔提取物、35mg 人工越桔矫味剂 (SD#705K)、30mg 阿斯巴甜以及 15mg 乙酰磺胺酸钾。将该组合物形成具有约 0.25 英寸厚度、约 4g 的平均重量、约 6Kp 的平均硬度的直径为 1 英寸的片剂。在压片机的下冲上观察到轻微的粘冲,但是片剂的外观没有受损。没有观察到模圈壁磨蚀。在 6.4Kp 出现脱盖。

[0065] 将片剂置入 200ml 水中,观察到在 84 秒内其几乎完全溶解。所得混合物的颜色为带红的粉红色。可见颗粒并沉降至容器的底部。其口感与市售的越桔汁相似。开始时在水中悬浮有红色颗粒,但是最终这些颗粒降至容器的底部。

[0066] 实施例 4

[0067] 通过下述方法制备泡腾组合物,在低速下用 5 分钟时间在混合器中混合下述成分之前,用 12 目筛将下述的成分过筛,但是碳酸钠例外,它用 20 目筛过筛,这些成分为:1350mg 柠檬酸、700mg 碳酸氢钠、100mg 碳酸钠品级 50、1000mg 速溶山梨醇、200mg 聚乙二醇 3350、125mg 苯甲酸钠、1000mg 90MX 越桔提取物 (Ocean Spray)、35mg 人工越桔矫味剂 (SD#705K)、30mg 阿斯巴甜以及 15mg 乙酰磺胺酸钾。将该组合物形成具有约 0.28 英寸的厚度、约 4.5g 的平均重量、约 7.9Kp 的平均硬度的直径为 1 英寸的片剂。在压片机的上冲上观察到轻微的粘冲,但是片剂的外观没有受损。没有观察到模圈壁磨蚀。

[0068] 将片剂置于 200ml 水中,观察到在 211 秒内其几乎完全溶解。所得混合物的颜色为深粉红色到淡红色。没有观察到颗粒。其口感与市售的越桔汁相似。

[0069] 将片剂包装在密封、不透气的金属箔囊内并储存在室温、40°C、75% 相对湿度的条

件下。在 1 周和 4 周之后检查包装,结果示于表 1。

[0070] 表 1

储存时间	室温	40°C、75%相对湿度
1 周	四分之一的样品中出现极小的膨胀	极小的膨胀。在包装中出现轻微的片剂移动
4 周	没有膨胀,在二分之一的包装中出现轻微的片剂移动	在三分之二的包装中出现轻微的膨胀

[0071] 实施例 5

[0072] 在混合下述成分之前,用 12 目筛将下述的成分过筛,但是越桔籽油例外,它没有过筛。用混合器在混合钵中将 35mg 的越桔籽油 (Badger Oil Company, Spooner, Wisconsin) 与 700mg 碳酸氢钠一起混合 3 分钟。之后,向混合钵中加入 1350mg 柠檬酸、100mg 碳酸钠品级 50、725mg 速溶山梨醇、100mg 聚乙二醇 3350、35mg 人工越桔矫味剂 (SD#705K)、30mg 阿斯巴甜以及 15mg 乙酰磺胺酸钾,并混合。将该组合物形成具有约 0.2 英寸的厚度、约 3.4g 的平均重量、约 4.5Kp 的平均硬度的直径为 1 英寸的片剂。该片剂没有粘冲、模圈壁磨蚀、脱盖以及分层。

[0073] 将片剂置于 200ml 水中,观察到在 113 秒内其几乎完全溶解。所得混合物溶液的颜色为稍白 / 淡褐色,并且没有微粒。

[0074] 实施例 6

[0075] 在与其它的成分混合之前,将下述用 12 目筛过筛,但是越桔籽油例外,它不用过筛。用混合器在混合钵中将 100mg 的越桔籽油 (Badger Oil Company) 与 700mg 的碳酸氢钠一起混合 5 分钟。之后,向混合钵中加入 1350mg 柠檬酸、100mg 碳酸钠品级 50、725mg 速溶山梨醇、100mg 聚乙二醇 3350、35mg 人工越桔矫味剂 (SD#705K)、30mg 阿斯巴甜以及 15mg 乙酰磺胺酸钾混合。

[0076] 将该组合物形成具有约 0.19 英寸的厚度、约 3.2g 的平均重量、约 3.4Kp 的平均硬度的直径为 1 英寸的片剂。

[0077] 将片剂置于 200ml 水中,其在 80 秒内溶解。所得混合物在上层具有一油层,并且与由实施例 1-5 中的片剂形成的水性混合物相比具有更酸 (tart) 的口感。

[0078] 表 2

储存时间	室温	40°C、75%相对湿度
4 周	没有膨胀。没有片剂移动。片剂在 80 秒内溶解。口感没有淡化	没有膨胀。极小的片剂移动。片剂在 70 秒之内溶解。口感没有淡化