

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/20

A61K 9/00 A61K 31/375

A23G 3/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98807777.9

[43]公开日 2000 年 9 月 6 日

[11]公开号 CN 1265584A

[22]申请日 1998.7.21 [21]申请号 98807777.9
[30]优先权
[32]1997.7.31 [33]DE [31]19733094.0
[86]国际申请 PCT/EP98/04556 1998.7.21
[87]国际公布 WO99/06029 德 1999.2.11
[85]进入国家阶段日期 2000.1.31
[71]申请人 默克专利股份有限公司
地址 德国达姆施塔特
[72]发明人 E·施瓦茨 G·默施尔

[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 吴亦华

权利要求书 2 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 颜色稳定性改进的基于抗坏血酸的制剂

[57]摘要

本发明涉及一种新的基于抗坏血酸的制剂,该制剂具有改进的口味、可直接压 缩并且显示改进的颜色稳定性。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1、可通过流化床造粒混合物获得的含抗坏血酸制剂，其中所说的混合物包含：

- a) 85-98wt%抗坏血酸，
- b) 1.5-15wt%一种或多种糖醇。

2、权利要求 1 的含抗坏血酸制剂，其为可直接压缩的形式并且具有改进的口味。

3、权利要求 1 的含抗坏血酸制剂，其中含有最多 1.5wt%的一种或多种选自纤维素、甲基纤维素、羟甲基丙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精和阿拉伯树胶的粘合剂。

4、权利要求 1-3 的制剂，其中包含选自 C_4 - C_{12} 糖醇的一种或多种糖醇。

5、权利要求 4 的制剂，其中包含选自赤藓糖醇、木糖醇、甘露糖醇和乳糖醇的糖醇。

6、权利要求 4-5 的制剂，其中包含以 0.5-2.0 份山梨糖醇为基础计 1 份的甘露糖醇或乳糖醇。

7、含有权利要求 1-6 中一项或几项所说制剂的压缩物。

8、含有权利要求 1-6 中一项或几项所说制剂的片剂。

9、含有权利要求 1-6 中一项或几项所说制剂的营养补充剂。

10、含有权利要求 1-6 中一项或几项所说制剂的咀嚼用胶。

11、含有权利要求 1-6 中一项或几项所说制剂的甜食。

12、权利要求 1-6 中一项或几项所说制剂的制备方法，其特征在于

a) 制备含

- 85-98wt%抗坏血酸，
 - 1.5-15wt%一种或多种糖醇，
 - 最多 1.2wt%粘合剂
- 的含水溶液，

其中溶解的物质的给定百分数的总和为 100wt%,

b) 在室温至 180℃、优选 60-140℃ 的不同温度下的空气流中雾化所得的溶液,

c) 抽去含水蒸气的空气流,

d) 排出固体形式的在流化床中形成的均匀颗粒, 其中所说的流化床具有低高度, 并且同时呈现可变化的高度, 并且

e) 将最多 1wt% 的所形成的颗粒再返回本工艺中。

说明书

颜色稳定性改进的基于抗坏血酸的制剂

本发明涉及新的基于抗坏血酸的制剂，该制剂具有改进的口味感，可直接压缩并且显出改进的颜色稳定性。

当配制用于口服施用的药物组合物时，使用者品尝到的口味在很多时候都会出现问题，这些问题并不只出现在液体的施用形式中。

对于各种活性化合物来说，品尝到极苦或者极酸的口感也被证明是个问题。通过添加调味料或芳香物质来遮蔽特别酸、苦或白垩味的活性化合物至今还未获得成功。虽然可以给包含相关活性化合物的片剂提供包衣，但该方法并不适合要求活性化合物快速吸收的目的，这种吸收当咀嚼片剂时经过口腔粘膜已经发生。

对吸吮用的片剂(例如喉片)的表面来说，还需要特殊的要求。此时，要求实际的片剂具有光滑的表面，该表面能够在吸吮过程中保持光滑并且不逐渐变粗糙。

此外，吸吮用的片剂和特别是咀嚼用的片剂目前是营养补充品(维生素和矿物质补充品)领域的销售热点。

另外，为降低制备成本，当制备固体制剂时人们已越来越多地尝试使用可直接压缩的活性化合物(DC 活性化合物)。

然而，在此有这样一个问题，即尤其当制备含维生素的制剂时，不能商购获得可直接压缩形式的抗坏血酸。

因此，本发明的目的是提供一种方法，通过该方法，一方面使抗坏血酸可以以可直接压缩的形式获得；另一方面，改进固体含抗坏血酸制剂的口味，并且同时以有利的方式改变所制造产品产生的口感。

现已发现，通过喷雾造粒或流化床造粒或喷雾流化床造粒途径将含有 1.5-15wt%一种或多种糖醇的含水组合物转变成固体形式，便可以改进含 85-98wt%抗坏血酸固体制剂的口味，其中所说的糖醇的量是基于称重的固体量。

因此，本发明涉及一种含抗坏血酸的制剂，该制剂为可直接压缩的形式并且具有改进的口味。

本发明还涉及一种固体含抗坏血酸制剂的制备方法，所说的制剂为可直接压缩的形式并且具有改进的口味，其特征在于：

a) 制备含

- 85-98wt%抗坏血酸，
 - 1.5-15wt%一种或多种糖醇，
 - 最多 1.2wt%粘合剂
- 的含水溶液，

其中溶解的物质的给定百分数的总和为 100wt%，

b) 在室温至 180℃、优选 60-140℃ 的不同温度下的空气流中雾化所得的溶液，

c) 抽去含水蒸气的空气流，和

d) 排出固体形式的在流化床中形成的均匀颗粒，其中所说的流化床具有低高度，并且同时呈现可变化的高度，并且

e) 将最多 1wt%的所形成的颗粒再返回本工艺中。

本发明还涉及一种可直接压缩的含抗坏血酸制剂，除至少一种糖醇之外，该制剂还含有最多 1.5wt%的一种或多种选自纤维素、甲基纤维素、羟甲基丙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精和阿拉伯树胶的粘合剂。

本发明中，选择所用的糖醇的总量，以便在按新工艺制备的粉状混合物中存在 1.5-15wt%、特别是 2-10wt%糖醇。

适合用于制备本发明含抗坏血酸制剂的糖醇是 C_4 - C_{12} 糖醇类。具体说，特别适宜的糖醇选自赤藓糖醇、木糖醇、甘露糖醇和乳糖醇。

本发明的制剂中，可以存在以 0.5-2.0 份山梨糖醇为基础计 1 份的甘露糖醇或乳糖醇。

因此，可以通过以下步骤获得所说的新组合物：将至少一种糖醇溶解在水中，并且溶解或者悬浮抗坏血酸；并且在室温-180℃、优选 60-140℃ 温度下的空气流中雾化所得的含水混合物；抽去含水蒸汽的

空气流，并且进行流化床处理，所说的流化床呈现低的并且同时可变化的高度。排出固体形式的所形成的均匀颗粒。将最多 1wt% 的所形成的颗粒再返回该工艺中。

但也可以将制备的含水混合物在 40-120℃ 的空气流中涡旋，并且对其进行简单的喷雾造粒。但据发现，先前描述的结合喷雾-流化床造粒制备的产品具有特别有利的特性。

由上述新的制剂不用任何进一步的加工而直接通过压缩便可以自身制备出固体给药形式，例如压缩物 (komprimate)。还可以轻易地将通过喷雾造粒或喷雾流化床造粒获得的固体抗坏血酸制剂与一种或多种活性化合物混合，并且加工成片剂。这些制剂尤其可以加工成可销售给由顾客自己用药的产品。对此尤其包括片剂形式的止痛剂和抗感冒药如喉片，包括吮吸片。在这些吮吸片中，其改进的特性表现为具有较光滑的表面，不仅在刚刚制备之后而且在吸吮过程中也是如此。

将本发明的新的制剂掺混到相应的咀嚼用片剂中是特别有利的，因为一方面它们可以被压缩而不用消耗很多的能量，另一方面它们改进了口味而因此产生了改进的咀嚼品质。

该新的制剂还可以用于以简单方式制备营养补充制剂 (片剂形式或者本领域技术人员已知的任何其它形式)。还可以将粉状、可直接压缩的抗坏血酸制剂掺混到各种甜食诸如吮吸糖、咀嚼用胶或其它类型的甜食。

据发现，除了具有改进的口味和可直接压缩的特性外，本发明的新抗坏血酸制剂还导致所制造的产品具有改进的储存稳定性。通常，含抗坏血酸的片剂 (其中加入粘合剂以达到足够的片剂硬度) 容易变黄。相反，使用本发明新制剂制造的相应的产品即使在储藏了数月后也不显出任何的变色。当使用非吸湿性糖醇如甘露糖醇制备制剂时，则尤其如此。另外，不必添加粘合剂便实现了令人满意的片剂硬度。在实验中，使用新制剂制备的产品与常规制备的含高含量抗坏血酸的片剂相比显出降低的磨损性。