

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C13K 13/00
C07H 3/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99816057.1

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 26 日 [11] 授权公告号 CN 1128885C

[22] 申请日 1999. 12. 13 [21] 申请号 99816057. 1
[30] 优先权
[32] 1998. 12. 11 [33] GB [31] 9827423. 6
[86] 国际申请 PCT/GB99/04195 1999. 12. 13
[87] 国际公布 WO00/36153 英 2000. 6. 22
[85] 进入国家阶段日期 2001. 8. 6
[71] 专利权人 雷拉克斯有限公司
地址 英国根西
[72] 发明人 A • K • 格林伍德 A • C • 阿伦
J • 范蒂克
审查员 李斌卫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 钟守期

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 2 页

[54] 发明名称 干燥乳果糖溶液的方法
[57] 摘要

一种干燥乳果糖溶液的方法，其包括将溶液导入在高温和减压下的真空室以便溶液形成泡沫，在减压下干燥泡沫，并将干泡沫碾磨或研磨或破碎成粉末。

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

- 1.一种干燥乳果糖溶液的方法, 包括:
将溶液导入在高温和减压下的真空室以便溶液形成泡沫;
5 在减压下干燥泡沫; 和
任选将干泡沫碾磨或研磨或破碎成粉末。
- 2.按照权利要求1的方法, 包括将溶液经喷嘴挤出以便溶液排出
喷嘴时形成泡沫。
- 3.按照权利要求1或2的方法, 其中泡沫在温度随时间递减的条
10 件下进行干燥。
- 4.按照权利要求3的方法, 包括将泡沫通过多个加热区, 各区温
度不同, 所述区的温度逐区递减。
- 5.按照权利要求4的方法, 包括将泡沫通过温度至少 100℃的第一
区和将泡沫通过温度 50℃或 50℃以下的尾区。
- 15 6.按照权利要求1或2的方法, 其中泡沫在上升然后下降的温度
下进行干燥。
- 7.按照权利要求1-6中任一项的方法, 包括将泡沫在 8-15 分钟内
通过温度 110-130℃的第一区、将泡沫在 8-15 分钟内通过温度 70-90
℃的第二区和将泡沫在 8-15 分钟内通过温度 20-40℃的第三区。
- 20 8.按照权利要求1-7中任一项的方法, 其中真空室内压力维持在
50 毫巴以下。
- 9.按照权利要求1-8中任一项的方法, 其中干燥是在真空室内的
带式干燥器中进行的且该方法包括将溶液均匀分布在干燥器的运送带
上。
- 25 10.一种干燥乳果糖溶液的方法, 包括使溶液处于高温和减压的条
件下以便溶液膨胀形成泡沫, 并干燥由此产生的泡沫。
- 11.按照权利要求10的方法, 其中泡沫是在温度至少 100℃和压力
不高于 50 毫巴下获得的。

干燥乳果糖溶液的方法

5 本发明涉及一种干燥溶液的方法，特别是一种干燥乳果糖溶液以便获得可与水重组形成乳果糖溶液的粉末的方法。

乳果糖是一种由果糖和半乳糖组成的合成二糖。因为在人的肠粘膜细胞中没有相应的二糖酶，乳果糖在小肠中不能分解因而不能被吸收。在结肠中，它通过肠道区系代谢成短链有机酸(乙酸和乳酸)。这种发酵酸化了的肠的内含物并具有渗透作用；剂量越高，渗透作用越强。因此，乳果糖溶液可用作轻泻剂。商品可供的乳果糖制剂也包括大量半乳糖、乳糖和其它糖。

乳果糖溶液的问题在于它们不适合传递-典型乳果糖溶液含有约30%的水，因此传递的大量重量是由这种水组成的。优选传递粉状或其它干制剂的乳果糖，因此已为干燥乳果糖溶液提出了许多建议。所有这些建议具有特定的缺点。

美国专利第 3716408 号描述了一种通过喷雾干燥获得的含有 55% 或 55% 以上乳果糖的乳果糖粉末。必须掺入一定量的试剂到溶液中促进乳果糖(特别是 konnyaku 粉末)的干燥以便干燥成功。但是，对药物制剂来说很不希望包括任何这些助剂。

美国专利第 5326405 号描述了一种通过同时搅拌和加热乳果糖溶液降低其含水量并导入晶种直到获得自由流动性的粉末来制备不含结晶水的乳果糖的方法。这种方法的缺点是它必需间歇进行且不适合大规模生产。另外，必需导入晶种，这些晶种可能会污染乳果糖溶液的内含物或不同于乳果糖溶液的内含物，此外必需向该方法引入另一步骤。

美国专利第 5415695 号描述了通过蒸发乳果糖糖浆降低其含水量然后冷却蒸发过的糖浆直到它固化来制备固态乳果糖制剂的另一

方法。然后将固化产物磨碎成粉末。该方法优选采用快速冷却乳果糖溶液来进行。这经常导致产物需要大量的研磨或其它加工处理以获得均匀粉末。另外，不能以连续方式进行这种方法。

5 WO 98/19684 中描述了生产固态乳果糖制剂的又一方法。乳果糖水溶液在逆流进入流化床容器的空气中喷雾干燥。但是，为了获得可靠产量的干乳果糖，通常必需包括吸收来自乳果糖溶液的水的溶胀剂或胶凝剂。如前所述，在含有乳果糖的药物制剂中很不希望存在任何这种试剂。

10 JP49-54556 描述了在减压的温度 $>-45^{\circ}\text{C}$ 的一种柜式冻干机中干燥乳果糖浆料的方法。在这个方法中，将一批次的乳果糖喷雾至盘上，冻干成 80-85%的固体，随后逐渐加热以形成泡沫，将所述泡沫在减压和 80°C 的温度下干燥 4 小时，然后在 35°C 下保持 18 小时。这个方法要求长的干燥时间并且只适合间歇操作。

15 本发明目的之一是提供另一干燥乳果糖溶液从而获得粉状乳果糖的方法。

本发明另一目的是提供一种无需存在如溶胀剂或干燥剂或晶种的试剂来干燥乳果糖的方法。

20 因此，本发明第一方面提供了一种包括将溶液导入高温和低压下的真空室以便溶液形成泡沫，并干燥泡沫以获得含乳果糖的干组合物来干燥乳果糖溶液的方法。

有利地发现无需溶胀剂或干燥剂和无需晶种，可将所获泡沫干燥(一般在减压下)以获得粉末形式的乳果糖。因此，通过本发明方法获得的乳果糖粉末特别适合药物组合物，并适合与水重组提供乳果糖溶液。

25 使用本发明获得的干产物有大量优点。它比目前可供的糖浆轻且更易于以精确剂量测量。瓶装糖浆易打破，而盒装粉末可避免这一问题。该粉末可与自来水重组来提供一种剂量溶液(一般 10 到 15 克溶于约 200 毫升的一盖子自来水)。

在使用本发明的实施例中，将至少 80%(重量)固体的乳果糖溶液导入高温和低压下的真空室以便溶液形成泡沫。这种泡沫在减压下干燥，然后通过碾磨或研磨或破碎干泡沫来获得粉末。最终粉末一般具有小于 10%优选小于 8%最优选小于 6%的含水量，且是具有自由流动性的白色粒状粉末形式并可直接包装无需进一步处理。该粉

5

末与水重组形成乳果糖溶液。

干燥之前，乳果糖溶液适合于在真空室之外维持在约大气压和室温下。然后将溶液进料到真空室并在室内的高温和减压条件下膨胀成泡沫。在这种泡沫中产生的大量气泡意味着与溶液相比在真空室内环境下产生了很大的表面积且乳果糖溶液已扩散到构成泡沫的气泡和泡沫的其它部分中；因此该溶液已转化为适合干燥的形式。

在本发明方法中，最高温度通常在该室入口处，该方法包括将溶液通过喷嘴挤出以便溶液在排出喷嘴进入该室环境时形成泡沫。本发明适合连续进行，在本发明实施方案中，干燥是使用运送带进行的，从喷嘴排出的乳果糖泡沫沉积在其上面。运送带远离喷嘴向前运行，于是为继续排出喷嘴的其它泡沫创造了空间。在本发明的特定实施方案中，当运送带向前运行时，喷嘴沿着被泡沫覆盖了部分或全部带宽的运送带来回运动。当喷嘴从一侧运行到另一侧并返回时，已充分向前运行的运送带为另一行泡沫的沉积提供了空间。因此，最优选本方法在真空带式干燥器中进行且包括当运送带移动时将溶液均匀分布在干燥器的运送带上。运送带上的不粘涂料(如优选 Teflon 涂料)便于去除进一步沿着运送带运行的干泡沫。

干燥可在变动或固定温度下进行。干燥温度可以在该室内从一段上升至另一段，然后下降。所选温度确保溶液进入真空室时最初不能形成泡沫，但是当向前运行到高温区时产生泡沫。优选最高温度在溶液进入该室的入口处或该室入口处附近。另外优选泡沫在随时间递减的温度下干燥。最初当泡沫在高温下初始形成时，如果温度下降太快，泡沫可能塌陷。因此至少要在干燥阶段的初始段保持相当高的温度以维持泡沫。当含水量降低时，于是泡沫固化且温度在干燥的后续段下降。分段温降的优点是基本避免了由于过度加热引起破坏乳果糖的风险。另一优点是最后阶段可选择在室温或接近室温的温度下，依此排出干燥器的干乳果糖可立即用例如可能不适合接受热乳果糖的塑料袋包装和密封。

本发明方法优选包括将泡沫通过多个干燥区，各区温度不同，所述区的温度逐区下降。当温度和压力的组合足以从溶液的水分中形成蒸汽形式的气泡时，溶液形成泡沫。

5 本方法可有利地包括将泡沫通过温度至少 100℃的第一区和将泡沫通过温度 50℃或 50℃以下的尾区。该泡沫在各区中适合停留至少 3 分钟。具体而言，本方法可包括将泡沫在约 8-15 分钟，优选约 3-12 分钟内通过温度约 110-130℃的第一区，将泡沫在约 8-15 分钟，优选约 3-12 分钟内通过温度约 70-90℃的第二区和将泡沫在约 8-15 分钟约 3-12 分钟内通过温度约 20-40℃的第三区。在各区中的时间更
10 优选约 4-6 分钟。

虽然温度在真空室中易于逐区变化，但是通常要在技术上提供不同压力的区就更加困难。在本发明方法中，真空室内压力通常维持在 50 毫巴以下，优选低于 40 毫巴并高于 5 毫巴。为了提供适合
15 溶液形成泡沫的条件，必需结合温度和压力，已发现在低于 50 毫巴和温度至少 100℃下可产生良好的泡沫，通常使用至少 110℃。更低温度也可能有效(根据该室的压力)。更高温度也可使用，条件是不能高到足以导致乳果糖的焦糖化或对乳果糖有不利影响。虽然通常 5-50 毫巴范围内的室压和 100-150℃的温度适合理想干燥所需的溶液产生
20 泡沫，但是优选使用温度和压力的组合而不是上述两者之一的任一特殊值。减压可以是低于大气压的任一压力。

本发明另外提供了一种包括使溶液经受高温和低压条件以便溶液膨胀成泡沫，并干燥由此产生的泡沫来干燥乳果糖溶液的方法。

本发明第二方面提供了一种通过溶液扩散到薄膜中并在减压下干燥该膜来干燥乳果糖溶液的方法。该膜应该优选厚度不大于 2 毫
25 米。因此，本方法包括形成基本连续的 2 毫米或更薄的乳果糖溶液薄片。这些薄片可在减压下干燥，无需晶种或试剂来帮助吸收来自乳果糖溶液的水分。

本发明方法适合干燥具有变化的乳果糖组分的含乳果糖的溶液。通常含乳果糖的溶液含有至少约 40%乳果糖(重量)，一般在 50%

左右或 50%以上。虽然可以干燥高含水量的溶液,但是当溶液的含水量较高时,这就意味着在本发明中产生的泡沫的高度增加,这可能在某些干燥器(例如运送带上有限的顶部空间)中产生不切实际水平的泡沫。具有 60%(重量)或 60%(重量)以上固体的溶液可用本方法干燥。使用本发明方法干燥具有 80%(重量)或 80%以上固体,优选至少 82%的乳果糖溶液已经获得良好的效果,该乳果糖溶液包括乳果糖结合任选的其它糖如半乳糖、乳糖、塔格糖、果糖和吡喃半乳糖基甘露糖(乳果糖为主要组分)。在本发明的特定实施方案中,乳果糖溶液含 69%(重量)的固体,由 50%乳果糖、4%半乳糖、4%乳糖、2%塔格糖、1%果糖、3%吡喃半乳糖基甘露糖和 5%其它糖组成。然后降低这种溶液的固含量(如在高温下蒸发水分)以获得至少 80%(重量)固体的溶液,且该溶液在本发明特定实施方案中产生了良好的结果,产生了白色和自由流动的且易于与水重组形成乳果糖溶液的干产物。

在其它方面,本发明也进一步提供了一种包括将溶液导入高温和减压下的真空室以便含糖溶液形成泡沫,并在减压下干燥泡沫来干燥含糖溶液的方法。干泡沫可任选经碾磨或研磨或破碎成粉末。本发明另一方面的其它参考特征和实施方案与本发明第一方面的优选特征和实施方案一致。

通过附图加以说明,下面是对本发明特定实施方案的描述,其中:

图 1 显示了实施本发明的设备的侧面示意图;

图 2 显示了给料器头的放大图;

图 3 显示了图 2 的给料器头的俯视图。

参考图 1、2 和 3,设备 10 包括按箭头 A 所示方向运行的固定在辊 12 上的涂覆 Teflon 的运送带 11。第一、第二和第三加热器 13、14 和 15 紧靠安装在运送带 11 之下并与控制设备(未显示)相连以维持紧靠的各个加热器中的第一、第二和第三加热区在不同温度。使用热水或蒸汽获得加热。也可使用热油。在该室的真空环境下,通过

传导和辐射获得加热，且加热器紧靠运送带或与运送带接触。

乳果糖溶液经过与乳果糖溶液连接的流体管线 19 末端的喷嘴 16 导入设备，乳果糖溶液放置在设备之外并与流体输入 20 相连。箭头指示了溶液流动的方向。喷嘴、运送带和加热区都安装在所述设备的真空室 21 内。喷嘴在固定于枢轴 23 上的给料器头 22 的末端往复运动，当运送带向前运行时，给料器头 22 沿运送带来回运动，事实上将均匀的溶液层沉积在整个带宽上。轮廓线 22a 和 22b 显示了给料器头 22 在操作中的运行范围。

详见图 1，乳果糖溶液从喷嘴 16 的出口点 17 挤出并进入高温和减压条件下的真空室，膨胀成泡沫 18。出口点 17 的直径约 5 毫米，温度约 120℃ 并且压力为 50 毫巴或 50 毫巴以下，所产生的泡沫一般具有 40-70 毫米左右的高度。

运送带 11 按箭头 A 所示方向缓慢移动，带速使得当喷嘴完成从带的一侧到另一侧并返回的回程时，运送带已向前运行的距离等于挤出液所产生的泡沫的宽度。因此泡沫毡层沉积到运送带上且挤出和干燥是连续的。泡沫在经运送带运行通过减压下的各个加热区时干燥。第一区为约 120℃ 且尾区为约 40℃，中间区为中间温度。

然后约 40℃ 的干泡沫从运送带的末端落下或被切断落进收集箱 23。干泡沫任选经碾磨或研磨或其它破碎以获得乳果糖粉末。

该设备还有检查孔盖 24 和在它侧面的检查口 25 并由支架 26 支撑。流体进料设备 27 包括储存溶液的容器 28 和沿着流体管线 19 泵送溶液的电动机变速箱(motor plus gearbox) 29。

实施例 1

制备具有 80%(重量)固体的含乳果糖的溶液，其中约 70%为乳果糖。参考附图，将这种溶液通过直径 5 毫米的喷嘴导入上述设备的真空室并进入约 120℃ 温度的加热区。真空室内压力维持在约 30 毫巴。设备中的三个加热区维持在约 120℃、约 80℃ 和约 40℃，带

速使得泡沫在各区中停留约 10 分钟。

5 导入该室的乳果糖溶液膨胀成具有黄白色和光亮外观的高度约 50 毫米的泡沫。当从约 40℃ 的第三加热区排出时，泡沫已干燥成约 4% 的含水量并破碎成自由流动的粉末。这种粉末适合于直接包装到塑料袋或其它容器中并发现易于与水经简单混合重组成含乳果糖的溶液。

实施例 2

10 重复实施例 1 的方法，改变乳果糖溶液的固含量、各个加热区的温度、真空室内压力和带速(即在所有加热区中的总停留时间)，记录进料时间和温度。

具体条件和获得的结果如下表所示，采用具有四个独立的加热区的设备实施所述实施例。

表 1

测试号	1	2	3	4
乳果糖溶液的固含量, %	84	84	84	84
1-4 区中的温度, °C	120/100/ 80/40	80/120/ 80/40	80/100/ 80/40	80/100/ 80/40
绝对真空度, 毫巴	25	35	35	10
停留时间, 分钟	42	42	42	18
进料温度, °C	36	35	35	37
进料时间, 分钟	6	6	6	6
干产物量, 公斤	0.6255	0.5978	0.6622	0.6744
产量, 公斤/米 ² /小时	3.91	3.74	4.14	4.22
颜色	白色	白色	白色	白色
残余水分, %	3.0	1.9	4.4	4.2

表 2

测试号	5	6	7	8
乳果糖溶液的固含量, %	84	84	84	84
1-4 区中的温度, °C	120/100/80/22	120/100/80/22	120/100/80/23	140/120/100/40
绝对真空度, 毫巴	10	10	10	10
停留时间, 分钟	18	18	18	19
进料温度, °C	37	38	38	38
进料时间, 分钟	6	6	3	6
干产物量, 公斤	0.6669	0.6733	0.3793	0.6784
产量, 公斤/米 ² /小时	4.17	4.21	4.74	4.24
颜色	白色	白色	白色	白色
残余水分, %	4.4	5.0	5.5	3.5

因此本发明提供了一种无需溶胀剂或胶凝剂或晶种将乳果糖溶液干燥成粉末形式的方法, 也提供了一种易于与水重组形成乳果糖溶液的粉末形式的乳果糖。

5

图 1

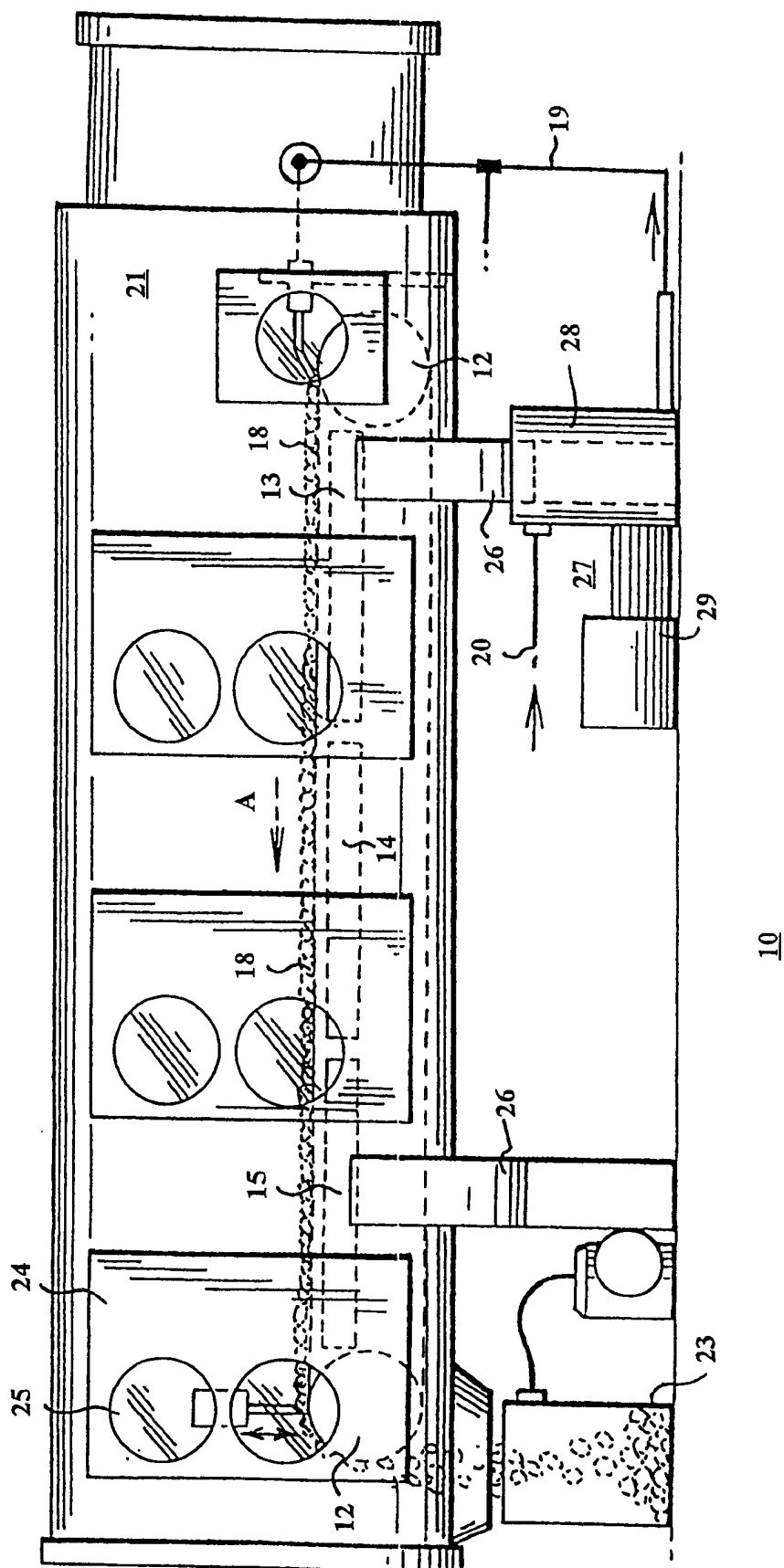


图 2

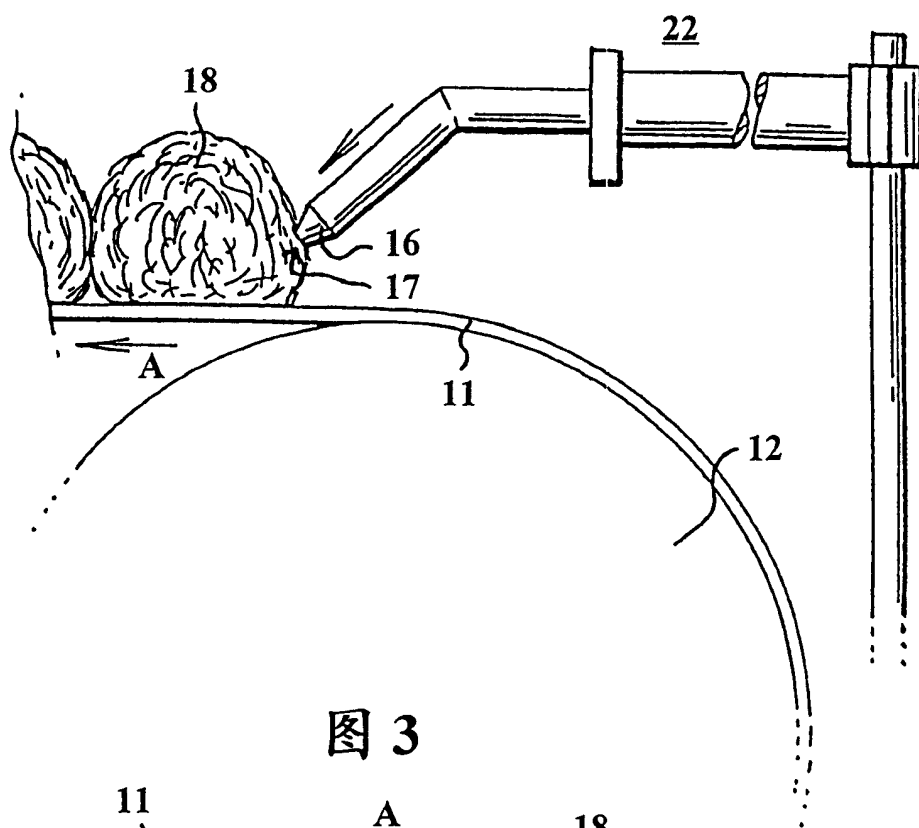


图 3

