

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/20

A61K 9/14

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199736.5

[43]公开日 1999年12月8日

[11]公开号 CN 1237902A

[22]申请日 97.11.3 [21]申请号 97199736.5

[30]优先权

[32]96.11.15 [33]DE [31]19647282.2

[32]97.10.6 [33]DE [31]19743986.1

[86]国际申请 PCT/EP97/06046 97.11.3

[87]国际公布 WO98/22094 德 98.5.28

[85]进入国家阶段日期 99.5.14

[71]申请人 默克专利股份公司

地址 联邦德国达姆施塔特

[72]发明人 K·毛尔

E·施瓦兹

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 罗才希

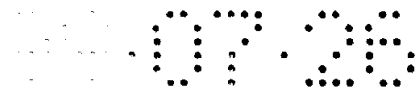
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制造成形和非成形多元醇材料的方法

[57]摘要

本发明涉及含有一种或多种多元醇的组合物,该组合物具有延长的可变形性而且可以加工成具有改善性能的片剂、压实剂或含吸糖块。

ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 用于制造片剂、压实剂或糖含片的组合物，其中包含一种或多种多元醇，和任选的一种或多种碳水化合物。
2. 按照权利要求 1 的组合物，其中包含一种或多种选自淀粉和纤维素的碳水化合物。
3. 按照权利要求 1 和 2 的组合物，其中包含一种或多种选自由木糖醇、山梨糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、赤鲜醇和甘露糖醇组成的这一组中的多元醇。
4. 按照权利要求 1~3 的组合物，其中包含通过至少二种多元醇共喷雾而得到的混合物。
5. 按照权利要求 1~4 中的一项或多项的组合物，其中包含数量比为 50:50~99:1，尤其为 65:35~98:2 的山梨糖醇和木糖醇这两种多元醇。
6. 按照权利要求 1~5 中的一项或多项的组合物，其中包含数量比为 90:1:9~70:29:1，尤其为 82:9:9 的山梨糖醇、木糖醇和甘露糖醇这三种多元醇。
7. 含有按照权利要求 1~6 中的一项或多项的组合物的片剂、压实剂、含片或糖含片。
8. 按照权利要求 7 的片剂、压实剂、含片或糖含片，其中含有活性化合物。
9. 制造塑性成形或非成形材料的方法，其特征在于将按照权利要求 1~6 中的一项或多项的组合物在 30~170℃，尤其在 40~110℃ 的温度范围内进行挤出，并任选地将其成形。
10. 按照权利要求 9 的方法，其特征在于将通过共喷雾而得到的组合物在低于 110℃ 的温度下进行挤出。
11. 连续制造用于食品工业的压实剂和用于药品工业的固体给药形式的压实剂的方法，其特征在于将按照权利要求 9 到 10 的方法制造的、可以以料条形式存在的塑性材料在随后的成形设备中进一步进行加工。
12. 按照权利要求 11 的方法，其特征在于成形步骤在雕花滚筒中或在自动滚光机中进行。
13. 按照权利要求 9~12 中的一项或多项的方法，其特征在于往所使用的组合物中连续地或通过预混合物的方法加入一种或多种活性化合

物，如果合适的话，一种或多种着色剂和/或一种或多种天然甜味剂和/或一种或多种合成甜味剂，酸化剂，香味剂，香料，以及，如果合适的话，结晶延迟剂。

- 5 14. 用按照权利要求 10~14 中的一项或多项所述的方法制备的组合物。
15. 含有按照权利要求 14 的组合物的片剂，压实剂或含片或糖含片。



说 明 书

制造成形和非成形多元醇 材料的方法

5 本发明涉及含有一种或多种多元醇的组合物，该组合物具有延长的可变形性，而且可以加工成具有改善性能的片剂、压实剂或熟糖果。

许多出版物和专利申请公开了制造用各种生理上能忍受的物质作为药物活性化合物或香料的赋形剂的片剂、压实剂或甚至熟糖果（EP - A - 0 240 773、EP - A - 0 462 066 或 DE - A1 - 43 16 537）。这些
10 物质包括，尤其，纤维素衍生物及其盐，碳水化合物，糖类，水溶性聚合物如 N - 乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物，聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙烯醇，聚丙烯酸及其盐，聚甲基丙烯酸及其盐，聚环氧烷烃如聚环氧乙烷、聚环氧丙烷和环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物，聚糖如藻酸及其碱金属盐和铵盐，角叉菜，半乳甘露聚糖，黄耆胶，琼脂，阿拉伯，黄原
15 胶，几丁质衍生物如脱乙酰几丁质，果胶如羧甲基支链淀粉钠和淀粉，以及这些水溶性聚合物的混合物。在这种情况下，水溶性应理解为这样的含义，即在 20 °C 时在 100 克水中能任选地以胶体形式或伴随形成凝胶溶解至少 0.5 克，较好 2 克聚合物。

在片剂、包衣片剂、锭剂或熟糖果的制造中，赋形剂基质的良好溶
20 解性对于生物利用率和快速吸收来说是特别重要的。

水溶性对于美好的味道和口感来说无疑也是重要的，但是，就此而论，表面组成和味感在含吸过程中也起着相当大的作用。在这些已知赋形剂材料的情况下，这毫无问题是没有提供的。有一些具有否定的味道模式，而另一些则由于其物理条件而导致不规则的粒状表面，或者，由
25 于其可加工性较短而导致不均匀的、可能是边缘明显的表面。

通常，为了获得加入的活性化合物在赋形剂基体中的均匀分布而制备预混物，将各组分彼此熔合在一起，或者通过在现有的聚合物熔体中进行捏合而使活性化合物混合在一起。在这些加工中的问题是均匀的剂量、均匀的混合，和连续的程序。

30 对于片剂、包衣片剂或锭剂形式的药物活性化合物的给药来说，为了保证恒定的剂量，该活性化合物必须均匀地分散在赋形剂基体中。当使用溶解性差的活性化合物时，这是一个特别重要的问题。

因此，本发明的目的一方面是提供一种组合物，该组合物可在某一温度范围内精心地加工成所需的产品，即加工成片剂、压实剂或熟糖果，其中所加入的活性化合物不会被毁坏。本发明的目的也在于提供一种可连续进行的方法，从而可以制造片剂、压实剂或熟糖果，这些产品具有在含吸过程中也能保持的平滑表面，而且具有可口的味道和口感，以及其中所含的活性化合物的均匀分散性。本发明的再一个目的是提供可用于本方法的组合物，且由于该组合物的长期可变形性，因此可用简单的方法加工成所需产品。

本发明的目的是通过含有预先共喷雾的多元醇的组合物达到的，特别是通过下述这样的组合物达到的，所述组合物含有一种或多种选自由木糖醇、山梨糖醇或乳糖醇、麦芽糖醇、赤鲜醇或甘露糖醇组成的这一组中的多元醇，和任选地选自由淀粉、纤维素组成的这一组的碳水化合物，以及，依产品而异，任选地一种或多种活性化合物，一种或多种着色剂，一种或多种天然甜味剂，一种或多种合成甜味剂，酸化剂，香味剂，香料和传统的辅助剂。

本发明的目的也是通过一种制造塑性的成形或非成形材料的方法达到的，其中将主要由一种或多种多元醇组成的组合物在 $30 \sim 170 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围进行挤出，并任选地成形。尤其，本发明的目的是通过预先共喷雾的组合物达到的，该组合物要经过挤出，然后将以这种方式得到的挤出物在后续的成形设备中进一步进行加工。

已经知道，为了制造锭剂、压实剂或糖果要将各成分的混合物进行挤出，并在 $200 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下的温度使各组分彼此熔合在一起。挤出物用旋转刀通过压制或粉碎制成具有固体表面的等体积、可进一步成形的粒料，这种粒料随后可通过压制直接加工成片剂。也已经知道，可在挤出过程中用适当的设备来加入活性化合物和其它添加剂。然而，即使现今要获得真正均匀的活性化合物的混合物并得到具有真正平滑表面的产品，也仍然会产生问题。

经验证明，基于山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇或其他类似于糖如麦芽糖醇、赤鲜醇、甘露糖醇或其它等物质的组合物，还可任选地含有选自由淀粉和纤维素组成的这一组中的碳水化合物，这类组合物可以用简单的方式成形为挤出物，该挤出物可容易地并长时间地进一步进行加工。混合物中含有这些多元醇的组合物也可以用同样的方式立即进行加工。

也已经发现，具有高木糖醇含量的含多元醇的材料特别容易进行加工。这类材料尤其具有非常好的加工性能，材料中各成分在挤出前已经用德国专利申请 DE 196 17487.2 所述的共喷雾法进行了预处理，并加工在一起形成微细粉末。这种用于挤出的粉末不仅是两种或更多种不同粉末的混合物，而且是一种粉末，其中即使各个粒子由于共喷雾的结果而由各成分的混合物组成，即得到混合结晶。与传统使用的粉末混合物相比，这类粉末的熔点较低，由此得到的塑性材料在挤出后也是长期和立即可变形的。这种可变形性可通过添加精通本技术的人们所熟知的适当的结晶阻滞剂加以延长，结晶阻滞剂可在共喷雾过程中加入。较好的是，在按照本发明的基于共喷雾多元醇或多元醇混合物的组合物中，除非指明有必要，否则可以不添加增塑剂或流动调节剂。

由于各成分预先进行了共喷雾干燥，因此在共喷雾工艺中形成并收集而得到的粉末可以连续挤出。活性化合物、添加剂和传统的药物辅料如填料、润滑剂、脱模剂、流动调节剂、增塑剂、着色剂、稳定剂、酸化剂、香味剂和香料可在共喷雾和挤出的加工阶段之间或过程中加入到粉末混合物中。

可以添加的填料是精通本技术的人们通常熟知的那些填料，例如镁、铝、硅和钛的氧化物以及其它填料。

如果需要，在某些情况下可以加入适当的流动调节剂，例如，长链脂肪酸的单、二和三甘油酯、蜡、巴西棕榈蜡或卵磷脂。但是，一般而言，在按照本发明的组合物中，不需要这些添加剂。

如果需要，可以加入增塑剂。除了低分子量聚氧化亚烷基如聚乙二醇、聚丙二醇和乙二醇/丙二醇共聚物以外，多元醇如丙二醇、甘油和季戊四醇以及二乙基磺基琥珀酸钠，甘油的单、二和三乙酸酯和聚乙二醇硬脂酸酯也适于用增塑剂。

作为润滑剂，可以使用铝或钙的硬脂酸盐，以及滑石或硅氧烷。

作为着色剂，可以使用天然着色剂，以及允许作为食品添加剂的所有着色剂和颜料。

可能的稳定剂是抗氧化剂、自由基清除剂、抗微生物侵袭的稳定剂和光稳定剂。

依组合物而异，所有添加剂可以以精通本技术的人们所能确定的浓度加入，加入的浓度要精确到能达到所要求的添加剂的效果的程度。

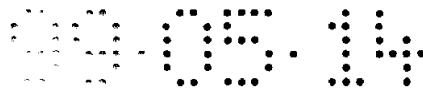
所有添加剂可以在挤出过程中加入。但是，为了能均匀地分散在产品中，较好是在组合物的共喷雾工艺过程中加入可溶性添加剂。不溶性添加剂可以与共喷雾所得到的粉末混合，而且，如果合适的话，可在挤出之前将其它成分进行机械混合。

5 由于预先进行共喷雾，因此所得到的混合物可以以高产率进行挤出，得到可变形的材料。在这种情况下，这种粉末混合物需要的能量输入较低，因为其熔点较低且具有改善的塑性，很明显，这是由于所用粉末的改性结构所产生的。

依所使用的多元醇或多元醇混合物而异，在挤出过程中需要一定的能量输入。正如所指出的，这取决于获得多元醇混合物的方式，即通过简单的混合还是共喷雾。能量输入可通过挤出工艺和作用在这里的力用机械方式实现。但是，也可以通过额外加热以热的方式实现。具体的差别是，在共喷雾多元醇组合物的情况下所需要的能量最低。按照本发明的多元醇混合物可以在 $30 \sim 170^\circ\text{C}$ ，尤其在 $40 \sim 110^\circ\text{C}$ 的温度范围挤出。对于通过共喷雾得到的混合物，这样的条件已被证明是特别合适的，即在該条件下能量输入导致约 $70 \sim 110^\circ\text{C}$ 的产品温度。

20 虽然共喷雾多元醇混合物可以用简单的方式挤出，但是要将机械混合的多元醇组合物挤出成均匀的产品是不可能的，因为各种多元醇具有不同的熔点。特别是，含有甘露糖醇的非共喷雾的混合物需要高的能量输入，否则就会得到粗大粒状的挤出产品，其中存在甘露糖醇的原样结晶。因此，对于含有甘露糖醇的混合物而言，推荐进行预先共喷雾。借助于随后的挤出，及导致出口处至多 110°C 的产品温度的能量输入，成形后就得到具有平滑表面和良好含吸特性的产品。如果混合物中含有其量不超过 10 % 重量的至少另外 2 种多元醇的话，则按照本发明的方法加工的含甘露醇的混合物就具有特别好的产品性能。

30 通过对比实验，通常发现，预先共喷雾的多元醇组合物可以加工成具有比使用简单混合的组合物来挤出时更平滑表面的挤出产品。例如，如果作为主要成分的市售的喷雾干燥的山梨糖醇（Karion Instant[®]）与组合物中的其它成分简单混合后直接进行挤出，则在产品出口温度为约 100°C 的条件下挤出及随后的成形后，就会得到一种表面比使用相应的预先进行共喷雾的组合物时较粗糙的产品。然而，如果另一种类似的市售结晶山梨糖醇（Neosorb[®]）用同样的方式进行处理，则可得到具有平滑



表面且另外还具有良好含吸性能的挤出物。但是，在这种情况下，需要很高的能量输入，而且不能随意选择挤出的粗条直径。

因此，必须指出，要根据混合物的组成及其过去的经历来选择特定的挤出工艺。可以用双螺杆挤出机或用可借助螺杆，可有必要，还可另外再通过加热来实现能量输入的增塑螺杆来进行挤出。然而，另外还可以用压紧螺杆或输送螺杆来进行挤出。作为挤出过程中的可变参数，特别是可以改变产品输入量，螺杆的输送速率、出口喷嘴的尺寸以及温度。

由于用按照本发明的工艺进行预先共喷雾而得到的材料具有良好的加工性能，因此，该材料可以加压通过比通常用于相应产品的空心直径更大的空心直径，得到良好的结果。从而达到较高的产品生产率。

选自由木糖醇、山梨糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、赤鲜醇和甘露糖醇，这些多元醇的混合物或它们与其它多元醇的混合物组成的这一组中的共喷雾多元醇可按照本发明的方法进行加工，得到特别好的结果，这些多元醇中的一种或多种通过挤压加工成塑性、成形或非成形材料。已经证实，多元醇山梨糖醇和木糖醇的含量比为 50 : 50 ~ 99 : 1，尤其为 65 : 35 ~ 98 : 2 的组合物是特别适用的。混合物中含有山梨糖醇、木糖醇和甘露糖醇这三种多元醇，且它们的含量比为 90 : 1 : 9 ~ 70 : 29 : 1，尤其为 82 : 9 : 9 的组合物具有特别好的性能。各种添加剂都可以在挤出之前加入到本组合物的多元醇混合物中。例如，这样的添加剂可以是一种或多种活性化合物，一种或多种允许作为食品添加剂的着色剂，以及一种或多种天然甜味剂和/或一种或多种合成甜味剂。这些添加剂可以单独加入或一起加入。此外还可以加入药品或食品工业中传统的加工助剂和添加剂。可以使用现代计量天平以均匀的剂量恒定地加入这些添加剂，以便使挤出的组合物总是均匀的，这可参见 EP - B1 - 0 337 256。

从按照本发明的多元醇组合物得到的塑性成形或非成形材料挤出后可借助于随后的通常用于食品或药品工业中的成形设备，例如雕花滚筒或自动滚光机进一步进行加工。

与用已知方法制造的产品相比，由按照本发明的材料制造的产品，如片剂、压实剂、锭剂或熟糖果具有明显较平滑的表面，这种表面在消耗过程中，特别在含吸过程中也能保持。在口中溶化时非常均匀，还能保持原先非常光滑的表面。由于这些改善的性能，大大减少了锐利边缘的形成。在产品各成分于挤出前通过共喷雾工艺而互相混合了的产品

中，这些优越性能尤其明显。共喷雾多元醇组合物由于其熔点较低，因此也特别适用于本发明的挤出方法，因为所包含的活性化合物、香味剂等暴露于较低的温度应力，且挤出的料条经过比通常更长的时间后仍然能变形，即所得到的产品在挤出后约 1 ~ 2 分钟内仍能保持塑性、柔软和可变形性。此外，与通常得到的挤出物相比，由于按照本发明的挤出物具有明显和良好的塑性，所以料条直径的选择是最为可变的。这类组合物在挤出和成形后也显示出比迄今为止的已知产品更好的含吸性能。

与传统方法相比，按照本发明的方法具有许多优点。这些优点包括，特别是能连续制造各成分具有恒定浓度的组合物的可能性，这类组合物可在更加温和的条件下直接挤出成塑性成形或非成形材料，且可在随后的工艺中成形为片剂、压实剂、锭剂或熟糖果。本发明组合物的一个特别优点是所制得的产品具有平滑得多的表面，且该表面在含吸过程中也能保持。此外，通过用本发明的多元醇如果合适，可用甘露糖醇预先进行共喷雾达到了有利的香味改善。特别是，本发明的组合物隐含着白垩气味，象已知的解酸药发生的那种气味。由于所使用的赋形剂物质使得所制得片剂容易溶解，从而包含在其中的活性化合物的生物利用率和吸收率也有所提高，而且由于其味可口，因而可以含吸，不会产生问题。当需快速起作用时，例如含有止痛药的情况，这就显得很重要了。

如果希望的话，按照本发明制造的片剂也可以涂布有通常的包衣以改善其外观或用于进一步延迟活性化合物的释放。如果该片剂是用一种已知技术以闭孔形式制备的，以便其在胃中飘浮，从而停留较长的时间，则具有延迟活性化合物释放的片剂是有利的。

在本发明意义上的药物活性化合物应理解为这样的含义：即在加工条件下不会分解、具有药物作用、且可能的副作用最小的一切物质。每剂量单元中的活性化合物的量和浓度视其活性和释放速率而异可以在很宽的范围改变。因此，活性化合物浓度可以在 0.1 ~ 95，优选 5 ~ 80 的范围内。也可以使用活性化合物的组合。按照本发明的组合物比较适合用于包含希望得到快速的生物有效性，且能与其它成分一起产生有利风味的活性化合物。这样的活性化合物可以是解酸药、止痛药、镇静剂、弛缓药或其它药物活性化合物。本发明意义上的活性化合物也是饮食生理学物质，例如维生素、矿物质和痕量元素。

下面给出的实例，目的在于说明本发明，但这些实例决不适用于将本发明限制于此。

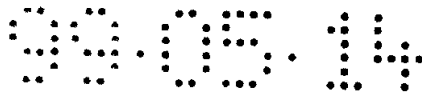
实例

表 1 :

5

组合物 :

- a. 机械混合的多元醇组合物
- b. 喷雾干燥的山梨糖醇
- c. P300 山梨糖醇
- d. 结晶山梨糖醇



实验号	1	2	3	4	5	6	7	8
组合物	a	b	c	b	b	b	d	d
产量 [kg/h]	17	15	14	14	14	17	17	17
t _{in} E [°C]	-	90	100	92.5	92.5	-	101	103
p 1 (巴)	7	16	2	3	3	2	0	9
t 1 S/1 [°C]	K	K	K	K	K	K	K	K
t 2 S/1 [°C]	90	70	110/120	80	77	88	130	115
t 3 S/1 [°C]	90	50	110/120	80	77	90	130	115
多孔板	1 × 4.6	2 × 2	1 × 4.5	1 × 4.5	1 × 4.5	12 × 9 特氟隆上	12 × 9 特氟隆上	1 × 4.5
备注	用20巴压力的水开始,再用小喷嘴增压	平滑表面	产品柔软,挤出物破裂	挤出物较平滑,轻微波动	温度优化实验	挤出物非常平滑,表面状况良好	易碎,开孔,无挤出物	表面粗糙,粗糙度取决于温度