

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880004863.9

[51] Int. Cl.

A23L 1/302 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月16日

[11] 公开号 CN 101605468A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 33/34 (2006.01)

[22] 申请日 2008.2.14

[21] 申请号 200880004863.9

[30] 优先权

[32] 2007.2.15 [33] US [31] 11/706,923

[86] 国际申请 PCT/US2008/053960 2008.2.14

[87] 国际公布 WO2008/101076 英 2008.8.21

[85] 进入国家阶段日期 2009.8.13

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 艾伦·M·戈德堡 斯蒂文·迪尔斯
威廉·马克

布鲁斯·萨顿 查德·拜尔利

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责
任公司

代理人 刘国伟

权利要求书4页 说明书11页

[54] 发明名称

维生素和矿物质补充剂的稳定性改良

[57] 摘要

本发明提供一种多维生素和矿物质营养补充剂组合物，其包含至少一种多价金属和至少一种可氧化维生素，所述组合物对导致暗色化和/或起斑的反应和可降低可氧化维生素效力的反应的抗性实质上有所改良。所述组合物为多维生素和矿物质组合物，其包含至少一种多价金属和至少一种可氧化维生素，其中所述组合物实质上不含自由结合水。本发明还包括用于制造所述组合物的方法和用于防止或减少氧化、改良可氧化维生素的稳定性和稳定多维生素和矿物质营养补充剂组合物的崩解时间的方法。

1. 一种多维生素和矿物质组合物，其包含至少一种多价金属和至少一种可氧化维生素，其中所述组合物实质上不含自由结合水。
2. 根据权利要求1所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述多价金属是选自由铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、钼、钒、镍、锡、铬和其组合组成的群组。
3. 根据权利要求1或2所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述可氧化维生素是选自由维生素C、维生素E、维生素A、维生素A前体、维生素B₆、维生素D₃、维生素K、叶酸和其组合组成的群组。
4. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其进一步包含钙盐。
5. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其包含无水磷酸二钙。
6. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其进一步包含类胡萝卜素。
7. 根据权利要求1至6中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其包含维生素C和维生素E中的至少一者。
8. 根据权利要求7所述的多维生素和矿物质组合物，其包含维生素C。
9. 根据权利要求1至8中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其包含选自铁和铜的多价金属。
10. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述组合物呈固体剂型。

11. 根据权利要求 10 所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述固体剂型是选自由片剂、囊片（caplet）、胶囊、可咀嚼剂型、散剂、药囊和其组合组成的群组。
12. 根据权利要求 11 所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述固体剂型为片剂。
13. 一种用于制备多维生素和矿物质组合物的方法，其包含：提供至少一种可氧化维生素、至少一种多价金属离子和无水磷酸二钙；和将所述至少一种多价金属离子、所述至少一种可氧化维生素和无水磷酸二钙组合以形成组合物，其中所述组合物实质上不含自由结合水。
14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中所述多价金属是选自由铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、钼、钒、镍、锡、铬和其组合组成的群组。
15. 根据权利要求 13 或 14 所述的方法，其中所述可氧化维生素是选自由维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 A 前体、维生素 B₆、维生素 D₃、维生素 K、叶酸和其组合组成的群组。
16. 根据权利要求 13 至 15 中任一权利要求所述的方法，其进一步包含使所述多维生素和矿物质组合物形成片剂。
17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中所述片剂是通过直接压片方法形成。
18. 一种用于减少多维生素和矿物质片剂中氧化作用诱导的起斑的方法，其包含：将至少一种选自由铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、钼、钒、镍、锡、铬和其组合组成的群组的多价金属与至少一种选自由维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 A 前体、维生素 B₆、维生素 D₃、叶酸和其组合组成的群组的可氧化维生素组合以形成组合物，其中所述组合物实质上不含自由结合水；和使所述组合物形成片剂。
19. 根据权利要求 18 所述的方法，其进一步包含将无水磷酸二钙与所述至少一种多价金属和至少一种可氧化维生素组合。
20. 一种供人类补充营养的方法，其包含对人类提供有效量的多维生素和矿物质组合

物，所述组合物包含至少一种多价金属和至少一种可氧化维生素，其中将所述至少一种多价金属与所述至少一种可氧化维生素组合以形成组合物，且其中所述组合物实质上不含自由结合水。

21. 一种多维维生素和矿物质补充剂，其每日剂量包含至少一种选自由约 15 到约 600 mg 维生素 C 和至少一种约 20 IU 到约 200 IU 维生素 E 组成的群组的维生素；至少一种选自由约 0 到约 400 mg 镁、约 0 到约 50 mg 锌、约 0 到约 12 mg 锰、约 0 到约 4 mg 铜、约 0 到约 300 mcg 铬和约 0 到约 18 mg 铁组成的群组的多元金属离子；和约 100 到约 1500 mg 的钙，其中所述钙的至少一部分是以无水磷酸二钙的形式提供，且其中所述补充剂实质上不含自由结合水。
22. 根据权利要求 21 所述的多维生素和矿物质补充剂，其呈片剂型式。
23. 根据权利要求 22 所述的多维生素和矿物质补充剂，其中所述片剂是通过直接压片而形成。
24. 一种多维维生素和矿物质组合物，其包含每个剂量单元至少 150 mg 的元素钙、至少一种多元金属和至少一种可氧化维生素，其中所述组合物实质上不含自由结合水。
25. 根据权利要求 24 所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述多元金属是选自由铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、钼、钒、镍、锡、铬和其组合组成的群组。
26. 根据权利要求 24 或 25 所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述可氧化维生素是选自由维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 A 前体、维生素 B₆、维生素 D₃、维生素 K、叶酸和其组合组成的群组。
27. 根据权利要求 24 至 26 中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述可氧化维生素为维生素 C。
28. 根据权利要求 24 至 27 中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述组合物呈固体剂型。

-
29. 根据权利要求 28 所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述固体剂型是选自由片剂、囊片、胶囊、可咀嚼剂型、散剂、药囊和其组合组成的群组。
 30. 根据权利要求 29 所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述固体剂型为片剂。
 31. 根据权利要求 24 至 30 中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述元素钙是以无水磷酸二钙的形式提供。
 32. 根据权利要求 24 至 30 中任一权利要求所述的多维生素和矿物质组合物，其中所述元素钙的第一部分是以无水磷酸二钙的形式提供。
 33. 一种用于稳定多维生素和矿物质片剂随时间的崩解行为的方法，其包含：将至少一种选自由铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、钼、钒、镍、锡、铬和其组合组成的群组的多价金属与至少一种选自由维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 A 前体、维生素 B₆、维生素 D₃、叶酸和其组合组成的群组的可氧化维生素组合以形成组合物，其中所述组合物实质上不含自由结合水；和使所述组合物形成片剂。

维生素和矿物质补充剂的稳定性改良

技术领域

本发明涉及营养补充剂组合物。更明确说来，本发明提供一种减少维生素和矿物质补充剂中与多组份营养补充剂片剂随时间产生的暗色化和/或起斑相关的降解的组合物和方法。

背景技术

长久以来，已确认多种通常称为维生素和矿物质的化合物对维持个体健康状态和/或治疗特定医学病况（甚至在以相对较少量提供时）提供重要价值。人体无法合成大多数维持人体健康所必需的维生素和矿物质。因此，维生素和矿物质必须自外部来源获得。两种最常见的外部来源为食物和营养补充剂。由于大多数人食用的食物不会始终提供必要的每日需求量的维生素和矿物质，因此维生素和矿物质营养补充已成为一种公认的满足医学和健康接受标准的方法。

可投与维生素和矿物质制剂来治疗特定医学病况或作为一般营养补充剂。由于存在多种所需维生素和矿物质且每日所需量相对较小，因此便利地以片剂或胶囊形式投与维生素与矿物质的混合物作为一般补充剂。市售多维生素和矿物质补充剂的典型每日剂量为每日一或两粒片剂或胶囊。所述组合物通常包括 24 种或 24 种以上的营养物以及制备剂型所需的赋形剂。

因此，并不意外在这些复杂混合物中可能发生不当的化学相互作用。这些反应中最常见降解反应，其导致压实营养物的效力降低且还可导致组合物暗色化或显现难看黑斑。氧化反应为降解反应的常见形式的示范。水的存在还可直接促成降解，或可通过促进例如氧化反应等反应而促成降解。

已发现水和脂溶性维生素组份（例如抗坏血酸（维生素 C）和 α -生育酚乙酸酯（维生素 E））对多组份补充剂组合物中湿气诱导的化学降解敏感。抗坏血酸氧化作用受到饮食补充剂组合物中抗坏血酸与多价金属离子的相互作用促进且在水存在下受到促进，其可导致片剂暗色化和/或起斑和可能影响组份在体内利用时的可用性的延长崩解时间。

传统观念认为，促成降解的水为最接近组合物的环境中的水（例如，环境水）和/或与组合物的表面或界面区域松散缔合的水。例如，市售营养补充产品 One-A-Day®

Active 包括存储说明,其标明“如果过量湿气进入瓶内,那么铁可能在片剂上导致起斑”。

因此,已使用干燥剂来改良稳定性。然而,关于干燥剂存在多个问题:首先,干燥剂可能被消费者实际移出封装,从而取消有益效应。其次,干燥剂可能随时间失效和/或其移除结合水的能力可能具有局限性。再次,干燥剂会增加最终产品的费用。

通过使用片剂涂层来限制片剂内容物暴露于环境水也已得到使用。尽管此方法可能掩盖消费者视觉方面的问题,但目前所用的聚合膜涂层还不能明显地减少起斑和/或暗色化问题。对老化的包衣片剂进行检查通常会发现在涂层下方存在起斑或核心暗色化。

沙阿(Shah)等人在“用 Emcompress Standard®调配的抗坏血酸、叶酸和硫胺盐酸盐片剂的化学和物理稳定性研究”(“A Study of the Chemical and Physical Stability of Ascorbic Acid, Folic Acid, and Thiamine Hydrochloride Tablets Formulated With Emcompress Standard®”)中报导,Emcompress Standard®(直接可压缩的磷酸二钙二水合物造粒)诱导抗坏血酸和硫胺盐酸盐片剂中抗坏血酸的化学降解和物理降解(关于崩解时间)(沙阿 D.H.(Shah, D.H.)和阿拉布罗 A.(Aramblo, A.), 1975, 药物开发与工业制药学(*Drug Devel. & Ind. Pharm.*), 1, 459-505)。所述参考文献将这些不稳定性归结于与环境水或与组合物的表面或界面区域松散缔合的水相关的湿气。

相应地,由于受湿气促进的降解反应导致含有矿物质离子和可氧化维生素的多组份营养补充剂失去效力和/或产生不良变色,因此需要减少多组份营养补充剂中受湿气促进的降解的组合物和/或方法。

发明内容

本发明提供一种包含多维生素和矿物质组合物的医药组合物,所述多维生素和矿物质组合物包含至少一种多价金属和至少一种可氧化维生素,其中所述组合物实质上不含自由结合水。在一个示范性实施例中,所述至少一种多价金属是选自由以下各物组成的群组:铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、钼、钒、镍、锡和铬以及其组合。在一个示范性实施例中,所述可氧化维生素是选自由以下各物组成的群组:维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 A 前体、维生素 B₆、维生素 D₃、维生素 K、叶酸和其组合。

在一个优选实施例中,所述组合物进一步包含无水磷酸二钙。在另一个优选实施例中,所述组合物为片剂剂型。

提供一种用于制备本发明的多维生素和矿物质组合物的方法。所述方法包含提供至少一种可氧化维生素、至少一种多价金属离子和无水磷酸二钙;和将至少一种多价金属离子、至少一种可氧化维生素与无水磷酸二钙组合以形成组合物,其中所述组合物实质

上不含自由结合水。

提供一种用于减少多维生素和矿物质组合物补充剂片剂中氧化作用诱导的起斑的方法。所述方法包含将至少一种选自铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、钼、钒、镍、锡和铬以及其组合组成的群组的多价金属与至少一种选自维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 A 前体、维生素 B₆、维生素 D₃、维生素 K、叶酸和其组合组成的群组的可氧化维生素组合以形成组合物，其中所述组合物实质上不含自由结合水。

附图说明

无

具体实施方式

本发明提供一种营养补充剂组合物，其包含至少一种多价金属和至少一种可氧化维生素，所述组合物对导致暗色化和/或起斑的反应和可降低可氧化维生素效力的反应的抗性实质上有所改良。本发明还包括用于制造所述组合物的方法和用于防止或减少氧化、改良可氧化维生素的稳定性和稳定多维生素和矿物质营养补充剂组合物的崩解时间的方法。

不希望受理论约束，本发明者认为将结合水（传统观念认为，在周围条件或接近周围条件下不能参与化学反应）减到最少对于将包含多价金属离子和可氧化维生素的多维生素和矿物质组合物的起斑和/或暗色化减到最少具有重要意义。

在一个优选实施例中，所述组合物包含维生素 C 和多价金属离子以及无水磷酸二钙，其中所述组合物实质上不含自由结合水。本发明涉及解决在观察者看来显现干燥状态且由得到充分表征的维生素、矿物质和相关物质制备的习知商业多维生素和矿物质片剂中的问题。

除改良的化学稳定性以外，本发明组合物通常还具有改良的片剂崩解时间随时间保持一致性，且对于片剂在与商品保存期一致的时限内产生的暗色化和/或起斑具有抗性。

认为多价金属阳离子充当维生素的氧化催化剂且所述过程看来似乎由于水的存在而受到促进。传统观念认为环境水或松散缔合的表面或间隙水为在多价金属离子存在下促进维生素氧化的水的来源。观察结果由以下事实支持，即维生素氧化因湿度增加且在较低程度上因温度增加而加速。然而，尽管此水来源可为一种因素，但在所述来源提供

可忽略的量的水时，起斑仍可发生。

无疑，防止含有多种维生素和矿物质的多维维生素和矿物质补充剂片剂暴露于湿气将有助于维持化学和物理稳定性，但通常无法充分地防止多维维生素和矿物质补充剂在商业保存期内起斑和/或对一段时间后崩解时间的延长产生显著影响。本发明者已发现，传统观念认为在周围条件或接近周围条件下不能用于反应的结晶结构的水合水可能在导致多维维生素和矿物质补充剂片剂起斑的多价金属阳离子存在下在维生素氧化反应中发挥一定作用。本发明规定将固体剂型中可用于反应的内部结合水（例如自由结合水）减到最少。在一个示范性实施例中，通过使用无水磷酸二钙作为矿物质/赋形剂（例如，作为钙和磷的来源和作为稀释剂和/或粘结剂）和避免使用具有水合水的钙盐而将抗坏血酸（例如维生素 C）与多价金属阳离子相互作用的倾向降到最低。

如本文中所用，术语“降解”意味给定的化学物质改变为不同的化学物质（例如化学改变）。本发明尤其关注产生起斑和/或降低组份或化合物或两者的效力的化学改变。

如本文中所用，短语“崩解时间”意味营养补充剂的片剂剂量单元在受控实验室条件下崩解所用的时间量。所属领域的技术人员熟悉测定崩解时间的方法和程序。

如本文中所用，术语“稳定性”可能是指化学稳定性和/或物理稳定性。如本文中所用，短语“化学稳定性”意味化合物随时间维持其化学特性的能力。相应地，稳定性暗示化学物质（例如）耐氧化或其他降解的能力。如本文中所用，短语“物理稳定性”意味组合物随时间维持一致物理性质的能力。组合物随时间维持一致崩解时间的能力为物理稳定性的示范。

如本文中所用，短语“自由结合水”意味经由某种键结形式连接化学实体且在周围条件或接近周围条件下可能用于促进化学反应的结合水。水合水，尤其是磷酸二钙二水合物的结晶结构中的水合水具有示范性。尽管一般认为水合水形式的结合水在周围条件或接近周围条件下（例如，典型运输、存储和使用条件下）存在结合且稳定，但其在可氧化维生素和金属离子存在下可促进氧化反应。如本文中所用，术语“实质上不含自由结合水”意味在周围条件或接近周围条件下可能用于反应的水合水或其他形式的结合水可占组合物的少于 0.3 重量%。（所述 0.3%或更少的量包括（例如）少于 0.25%，或少于 0.2%，或少于 0.15%，或少于 0.1%，或少于 0.5%）。因此，优选避免使用含有自由结合水的组份，但实质上不含自由结合水应承认可以使用极少量与营养物缔合的水合水和/或在指定为无水的组合物中可存在微量水合形式。自由结合水的最大值可通过对含有水合水的各组份的水合水质量求总和且将其与组合物的总质量作比较以求出百分比来进行计算。

术语“多维生素和矿物质”或“多维生素和多矿物质”补充剂应解释为意味由特定维生素和矿物质材料制备的习知商业类型的维生素和矿物质补充剂。多维生素和矿物质补充剂包括包含至少一种维生素和至少一种矿物质且任选包含相关营养剂（例如类胡萝卜素）的组合物。然而，如本文中所用，术语多维生素和矿物质补充剂不包括含有复杂植物提取物（例如复杂的多组份草本提取物）的补充剂和/或含有大量额外增加补充剂组合物的复杂性的疏水性材料（例如超过30%的高度疏水性材料，例如植物甾醇）的组合物。换句话说，本发明涉及解决与含有多种维生素和多种矿物质的通常称为多维生素和矿物质补充剂的习知大规模产生的营养补充剂相关的问题。术语“多维生素和矿物质”或“多维生素和多矿物质”在位于术语“营养补充剂”、“片剂”或“组合物”前面时应在本文中以同等方式加以解释。

术语“效力”与有效组份的量有关。通常，如本文中所用，其是指将给定组份在给定时间的有效量与同一组份在第二时间的有效量相比较。通常，效力是以百分比表示。例如，3个月后组份A的效力降低20%意味3个月时期后所存在的组份A的有效量为组份A的原始有效量的80%。

如本文中所用，术语“多价金属”意味具有2价或2价以上的金属离子。

如本文中所用，术语“可氧化维生素”可适用于可经历氧化降解且氧化作用可能由于水和多价金属的存在而受到促进的脂溶性或水溶性维生素。可氧化维生素包括（但不限于）维生素C、维生素E、维生素A、维生素A前体、维生素B₆、维生素D₃、维生素K和叶酸。

如上文所讨论，本发明解决可氧化维生素与多价金属离子在自由结合水存在下的不当相互作用问题。因此，本发明适用于含有一种可氧化维生素和一种多价金属离子的固体形式组合物，而不论所述可氧化维生素和所述多价金属离子是唯一活性剂还是维生素与矿物质的混合物的一部分。如上所述，本发明尤其涉及商业多维生素和矿物质补充剂中可见的类型的维生素与矿物质的复杂混合物。营养补充剂中可包括的维生素和矿物质以及相关药剂与剂量的清单陈述于已制定的参考指南中，例如美国药典国家处方集官方标准纲要（United States Pharmacopeia National Formulary Official Compendium of Standards）（即U.S.P.-N.F.官方标准纲要）或欧洲指令（European Directive）90/496/EC（包括修正案），其都以引用的方式并入本文中。维生素和矿物质的量在特定实施例中可能不同，但其通常应在U.S.P.-N.F.官方标准纲要或欧洲联合指令所陈述的剂量范围内。

多维生素和矿物质制剂中可包括的维生素和 Related 实体包括（但不限于）维生素C、维生素E、硫胺（维生素B₁）、核黄素（维生素B₂）、烟酸（维生素B₃）、吡哆醇（维生

素 B₆)、叶酸、钴胺素 (维生素 B₁₂)、泛酸 (维生素 B₅)、生物素、维生素 A (和维生素 A 前体)、维生素 D、维生素 K、其他 B 族复合维生素、B 族复合相关化合物 (例如胆碱和肌醇) 和类胡萝卜素 (例如叶黄素、番茄红素、玉米黄素和虾青素)。在这些维生素中, 已知维生素 C、维生素 E、维生素 A、维生素 B₆、维生素 D₃、维生素 K 和叶酸对多维生素和矿物质制剂中的氧化作用敏感。在上文所列的维生素中, 维生素 C 和维生素 E 尤其对多价金属离子存在下的氧化作用敏感。

维生素 C 通常在多维生素-多矿物质片剂中以抗坏血酸形式提供。由于抗坏血酸尤其对于氧化作用敏感, 因此其通常为起斑和暗色化的重要促成因素。或者, 可使用抗坏血酸棕榈酸酯, 其是具有降低的水亲和力的维生素 C 的疏水性酯。使用抗坏血酸棕榈酸酯观察到起斑减少, 但使用抗坏血酸棕榈酸酯也具有需要谨慎考虑的若干缺点。抗坏血酸棕榈酸酯与抗坏血酸相比相对较贵且效力低于抗坏血酸 (42.5%维生素 C 效力), 从而需要较高用量且消费者需吞服较大片剂。抗坏血酸棕榈酸酯还具有较差粉末流动性质, 所述性质尤其会在压片期间导致处理问题且通常产生在产品保存期时限内崩解时间实质性增加的片剂。

用各种障壁涂层涂布或囊封抗坏血酸为防止或减缓氧化的可能性替代方法。本发明者探查了此策略, 但关于所进行的实验发现聚合膜涂层对片剂崩解具有不期望的负面影响。因此, 本发明者发现水合水可促进维生素 C 氧化, 且在包含维生素 C 的组合物中避免包括具有自由结合水的组份可提供用于减少导致暗色化或起斑的降解反应的实用、节省成本的方法。

维生素 E 通常在多维生素和矿物质片剂中以 D1- α 生育酚乙酸酯的形式提供。如同维生素 C, 已发现维生素 E 对于多价金属离子存在下湿气诱导的化学降解尤其敏感。通常, 维生素 E 氧化作用不会显著促成起斑, 但维生素 E 的氧化作用会导致其效力随时间明显降低。因此, 维生素 E 的氧化作用可影响营养补充剂随时间的品质。同样, 在包含维生素 E 的组合物中避免包括具有自由结合水的组份会减少维生素 E 的氧化。

多维生素和矿物质补充剂中可包括的矿物质包括 (但不限于) 铁、碘、镁、锌、硒、铜、钙、锰、硅、钼、钒、硼、镍、锡、磷、铬、钴、氯化物和钾。多维生素-多矿物质片剂的矿物质组份通常以盐形式提供。所用的盐形式应为医药学上可接受的盐形式。

在一些情况下, 所述盐可为具有结晶结合水的水合形式。对于一些水合盐 (例如磷酸二钙二水合物) 来说, 结晶结合水为在周围条件或接近周围条件下可能用于促进氧化反应的自由结合水。因此, 避免使用含有自由结合水的盐形式将移除水的重要来源且降低湿气促进的氧化反应的发生倾向。作为示范, 使用无水磷酸二钙代替常用的磷酸二钙

二水合物作为钙来源/赋形剂。通常可避免具有水合水的盐，或由于传统上认为结晶结构中的水合水在周围条件下不可用，因此可进行测试来判定水合盐是否可促成氧化过程。所述测试可以多种方式中的任一方式来完成。例如，可制备包含水合盐、可氧化维生素和多元金属离子的测试组合物且使其经历稳定性测试。

多种矿物质盐包含多元金属离子。例如，铁、镁、锌、硒、铜、钴、锰、铝、钒、镍、锡和铬通常以盐形式提供，其中所述金属为多元状态。任何多元金属离子都可催化氧化反应；然而，已知铁和铜离子尤其会在多维生素和矿物质组合物中引起问题。

尽管与多维生素和矿物质组合物中所用的任何盐缔合的水合水都可潜在地成为自由结合水的来源，但本发明者已确认常用的水合钙盐尤其会引起问题。磷酸二钙二水合物常用于商业多维生素和矿物质制剂中，因为其为提供多种效益的低成本成份。除提供钙和磷营养物以外，其也为适用于制备片剂、充当粘结剂和/或稀释剂的赋形剂。由于磷酸二钙具有赋形剂/营养物作用，商业多维生素和矿物质片剂常包含大量磷酸二钙。

因此，至少由于用量的原因，排除使用常见水合形式的磷酸二钙可减少大量可用于促进不当氧化反应的自由结合水。在一个实施例中，排除与磷酸二钙缔合的自由结合水是通过使用无水磷酸二钙来达成。无水磷酸二钙提供钙和磷营养物效益和赋形剂效益，而无任何促成不当氧化反应的自由结合水。尽管使用无水磷酸二钙一般是有益的，但在包含大量钙的组合物（例如，每个片剂包含超过 150 mg 元素钙的组合物）中是尤其有益的。此外，无水磷酸二钙可用作多维生素和矿物质组合物中的唯一元素钙来源，或者与其他钙来源（例如碳酸钙）组合使用。

本发明的多维生素和矿物质营养组合物打算以固体形式口服投与。因此，为形成固体剂型，所述组合物除包含维生素和矿物质以外还可进一步包含赋形剂和/或处理助剂。示范性赋形剂和处理助剂包括（但不限于）吸收剂、稀释剂、调味剂、着色剂、稳定剂、填充剂、粘结剂、崩解剂、润滑剂、湿润剂、助流剂、防粘剂、糖或涂膜剂、防腐剂、缓冲剂、人工甜味剂、天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等或其某一组合。

通常，所属领域的技术人员已知的赋形剂和处理助剂都适用于本发明的多维生素和矿物质组合物，只要其不包括可促进氧化反应的水即可。例如，在一些含有抗坏血酸的实施例中，可能需要避免使用淀粉作为赋形剂来使抗坏血酸成粒状，因为淀粉是吸湿的。适用于抗坏血酸的示范性成粒剂为 HPMC（羟丙基甲基纤维素）。

本发明组合物的剂型为固体。然而，固体剂型可含有非水性液体或半固体组份。示范性固体剂型包括（但不限于）片剂、囊片（caplet）、胶囊、可咀嚼剂型、散剂、药囊等。每日剂量可包括在单一传递单元中，或可包含多个传递单元。如果使用片剂，那么

可能需要将每日剂量分为多个传递单元，例如以便提供便于吞服的片剂尺寸。如果使用多个传递单元，那么必要时可一次性投与所述单元，或在剂量周期（例如，通常为1天）内以一定时间间隔投与所述单元。因此，应了解本文所揭示的维生素、矿物质或其他相关营养剂的任何量都是针对每日剂量，且剂量可以单一传递单元或多个传递单元的形式传递。此外，剂量是针对指定营养物质的量，且任何与指定物质缔合的抗衡离子和/或配体的质量都不包括在指定量中。

在一个优选实施例中，多维生素和矿物质补充剂为通过在制造过程中避免使组合物暴露于液体水的直接压片方法制备的片剂。可预混合组合物的成份，随后将其组合，或通过其他干式造粒方法将其组合。或者，可使用湿式造粒。然而，如果使用湿式造粒和/或水基涂布，那么应设计处理步骤以限制在处理过程中暴露于水且在完成造粒和/或涂布后提供有效的干燥。

实例 1

表 1、2 和 3 提供本发明的示范性实施例的 3 个组合物实例。这些组合物为本发明范畴内的多种组合物的代表和实例且出于说明性目的而提供。表 1-3 中例示的多维生素和矿物质营养补充剂打算为每日剂量，且通常将以一个或一个以上剂量单元（例如，一个或一个以上片剂）投与。如果使用多个剂量单元，那么可一次性服用所述单元，或在一天内间隔开一定时间间隔服用所述单元。所指示的量属于指定的营养组份且不包括任何抗衡离子的质量。相应地，指定组份可衍生自任何医药学上可接受的化合物或盐。此外，实例给出营养物（例如，维生素或矿物质）的量，且应了解可将指定营养物与一种或一种以上赋形剂组合以制备最终剂型。

表 1

成份	量/每日剂量
维生素 A（和前体）	3500 IU
维生素 D	400 IU
维生素 E	30 IU
维生素 C（抗坏血酸）	60 mg
维生素 B ₁ （硫胺）	1.5 mg
维生素 B ₂ （核黄素）	1.7 mg
烟酸	20 mg
维生素 B ₆ （吡哆醇）	2 mg
叶酸	400 mcg
维生素 B ₁₂ （氰钴胺素）	6 mcg
泛酸	10 mg
钙	220 mg

磷	110 mg
镁	50 mg
铜	1 mg
铁	18 mg
锰	2 mg
锌	15 mg

表 2

成份	量/每日剂量
维生素 A (和前体)	3000 IU
维生素 D	400 IU
维生素 E	45 IU
维生素 K	50 mcg
维生素 C (抗坏血酸)	90 mg
维生素 B ₁ (硫胺)	1.5 mg
维生素 B ₂ (核黄素)	1.7 mg
烟酸	20 mg
维生素 B ₆ (吡哆醇)	2 mg
叶酸	400 mcg
维生素 B ₁₂ (氰钴胺素)	6 mcg
泛酸	10 mg
生物素	30 mg
钙	200 mg
磷	100 mg
镁	100 mg
钾	40 mg
硼	150 mcg
铬	120 mcg
铜	2 mg
碘	150 mcg
铁	18 mg
锰	2 mg
钼	25 mcg
硒	25 mcg
硅	2 mg
锡	10 mcg
钒	10 mcg
锌	15 mg
镍	5 mcg
氯化物	36 mg
叶黄素	300 mcg
番茄红素	600 mcg
虾青素	100 mcg

玉米黄素	300 mcg
肌醇	50 mg
胆碱	55 mg

表 3

成份	量/每日剂量
维生素 A (和前体)	5000 IU
维生素 D	200 IU
维生素 E	60 IU
维生素 K	25 mcg
维生素 C (抗坏血酸)	120 mg
维生素 B ₁ (硫胺)	4.5 mg
维生素 B ₂ (核黄素)	5.1 mg
烟酸	40 mg
维生素 B ₆ (吡哆醇)	6 mg
叶酸	800 mcg
维生素 B ₁₂ (氰钴胺素)	18 mcg
泛酸	20 mg
生物素	45 mcg
钙	250 mg
磷	160 mg
镁	40 mg
钾	80 mg
硼	60 mcg
铬	120 mcg
铜	0.5 mg
碘	150 mcg
铁	9 mg
锰	4 mg
钼	75 mcg
硒	70 mcg
硅	4 mg
锌	7.5 mg
氯化物	72 mg

实例 2

表 4 显示用无水磷酸二钙制备的本发明示范性实施例的片剂与除使用磷酸二钙二水合物代替无水磷酸二钙以外以相同方式制备的相同成份组合相比较的稳定性数据。两组片剂都包含 60 mg 抗坏血酸 (维生素 C) /片剂和 30 IU 维生素 E/片剂以及 18 mg 铁 (富马酸亚铁形式) /片剂、100 mg 镁 (氧化镁形式) /片剂、2 mg 铜 (氧化铜形式) /片剂、

15 mg 锌（氧化锌形式）/片剂、2.5 mg 锰（硫酸锰形式）/片剂、5 mcg 镍（硫酸镍形式）/片剂和 25 mcg 铬（氯化铬形式）/片剂的多价金属阳离子。如上文所示，两组片剂之间的区别仅在于一批是使用磷酸二钙二水合物制备，而另一批是使用无水磷酸二钙制备。在二批中，每个片剂中钙的量都为 162 mg 且每个片剂中磷的量都为 125 mg。将片剂存储于胁迫条件下，在 55°C/95%相对湿度（“RH”）下存储 1 周加上在 40°C/75% RH 下存储 3 个月。在测试周期最初和测试周期结束时检查且测试片剂。

表 4

	维生素 C 稳定性 占初始量的%	维生素 E 稳定性 占初始量的%	崩解时间（初始）	崩解时间 （之后）
磷酸二钙二水合物	57.4	62.5	2.9-3.9 min	1 小时以上
无水磷酸二钙	90.8	94.2	2.9-3.4 min	8.5-10.2 min

如表 4 所示，在指定胁迫条件下，用无水磷酸二钙制备的片剂在测试周期结束时显示出实质上高于用磷酸二钙二水合物制备的片剂的维生素 C 和 E 效力（例如，维生素 C 为 90.8%对比于 57.4%且维生素 E 为 94.2%对比于 62.5%）。用无水磷酸二钙制备的片剂的崩解时间也显示出实质上低于使用磷酸二钙二水合物制备的片剂的崩解时间的随时间改变。

在 3 个月周期结束时目视检查，用无水磷酸二钙制备的片剂未显现起斑，而用磷酸二钙二水合物制备的片剂具有实质性内部和外部起斑。

尽管上文已出于清晰理解的目的而以说明和举例方式在一定程度上详细地描述了本发明，但显而易见在随附权利要求书的范畴内可实施某些改变和修改。所属领域的技术人员显而易见的上述本发明实施方式的修改打算包括在以下权利要求书的范畴内。