



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102106870 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 21

(21) 申请号 200910199344. 9

CN 1860351 A, 2006. 11. 08, 实施例 IV.

(22) 申请日 2009. 11. 25

审查员 赵静雪

(73) 专利权人 上海诺成药业股份有限公司

地址 200331 上海市普陀区古浪路 1631 号

(72) 发明人 胡志彤

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 王洁

(51) Int. Cl.

A61K 33/10 (2006. 01)

A61P 3/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1189458 A, 1998. 08. 05, 说明书第 5 - 6 页.

CN 1326338 A, 2001. 12. 12, 说明书第 2 - 4 页.

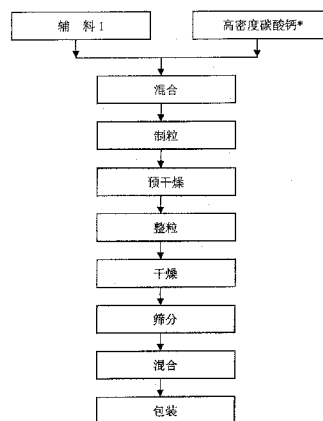
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

高密度碳酸钙颗粒的制造方法

(57) 摘要

本发明揭示了一种高密度碳酸钙颗粒的制造方法,该方法包括如下步骤:A、将碳酸钙粉末加入到混合制粒机中;B、将粘结剂与水进行调浆,温度控制在设定值之下,将调浆后的粘结剂与水喷入混合制粒机中进行制粒;C、整粒步骤;D、对经过步骤C处理后的颗粒进行干燥处理;E、通过筛分,把颗粒分成大小不同的颗粒段;F、混合步骤。利用本发明提出的制造方法所制造的高密度碳酸钙颗粒,其颗粒度分布均匀,颗粒度相对比较集中,产品的流动性很好,有利于在压片阶段,片重均匀,可压性好。同时可降低机器损耗,延长使用寿命。



1. 一种高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于,该方法包括如下步骤:
 - A、将碳酸钙粉末加入到混合制粒机中;
 - B、将粘结剂与水进行调浆,温度控制在设定值,将调浆后的粘结剂与水喷入混合制粒机中进行制粒;
 - C、整粒步骤;
 - D、对经过步骤 C 处理后的颗粒进行干燥处理;
 - E、通过筛分,把颗粒分成大小不同的颗粒段;
 - F、混合步骤;所述步骤 A 中,所述碳酸钙粉末的中值粒径为 14-15 μm ;
所述步骤 A 中包括选取碳酸钙粉末粒度的步骤;
选取满足如下颗粒度分布的碳酸钙粉末:
D0.5 :14-15 μm ;
D0.1 :5.2-6.5 μm ;
D0.9 :29-30.5 μm ;
D[4, 3] :15.5-17.2 μm .
2. 根据权利要求 1 所述的高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于:
所述步骤 C 中,在整粒前进行预干燥步骤,而后整粒。
3. 根据权利要求 1 所述的高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于:
所述步骤 B 中的粘结剂为预胶化淀粉。
4. 根据权利要求 1 至 3 之一所述的高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于:
碳酸钙粉末的重量百分比为 90%-91%,
粘结剂的重量百分比为 9%-10%。
5. 根据权利要求 1 所述的高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于:
所述步骤 A 中的碳酸钙粉末是由微细天然碳酸钙粉 FGCC 和高纯度化学反应法生成的沉淀碳酸钙 PCC 按一定比例均匀混合而成;
微细天然碳酸钙粉 FGCC 由高纯度食品级天然碳酸钙 GCC 经粉碎分级加工而成;
FGCC 与 PCC 的混合重量比例为 X :Y,其中,20<X<100,0<Y<80。
6. 根据权利要求 1 至 5 之一所述的高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于:
所述碳酸钙粉末中,含锰的重量百分数 $\leq 0.01\%$;含砷盐的重量百分数 $\leq 0.0002\%$;含汞的重量百分数 $\leq 0.00003\%$;含铅的重量百分数 0.0003%,含重金属的重量百分数 0.002% ;
所述碳酸钙粉末的平均粒径为 4-30 μm ,堆积密度为 0.4-1.7g/ml。
7. 根据权利要求 1 至 5 之一所述的高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于:
步骤 B 中,温度控制在 $65\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。
8. 根据权利要求 1 至 5 之一所述的高密度碳酸钙颗粒的制造方法,其特征在于:
所述高密度碳酸钙颗粒松密度在 :0.80g/ml-1.40g/ml,紧密度在 :0.95g/ml-1.60g/ml。

高密度碳酸钙颗粒的制造方法

技术领域

[0001] 本发明属于无机盐工业技术领域,涉及一种高密度碳酸钙颗粒,尤其涉及一种高密度碳酸钙颗粒的制造方法。

背景技术

[0002] 钙是人体内含量最多的金属元素,约有 1200 克,也是最容易缺乏的元素之一。其中 99% 形成于骨骼,1% 存在于血液软组织里。人体是否缺钙与两方面原因有关:一是峰值骨量,即在 35 岁左右时,人体骨量达到人生中最高骨量时的钙含量,主要由遗传因素、补钙因素和锻炼因素决定;二是钙流失情况,由钙的补充、流失量及生活习惯所决定,如嗜烟酒、咖啡、茶、可乐、盐摄入量过高,少吃肉或吃太多肉都可导致钙的流失。

[0003] 食用的补钙剂一般采用自天然来源的碳酸钙,包括石灰石和牡蛎壳。根据中国营养学会推荐,成人一天钙的补充量在 600mg。因此,补充钙剂的服用方法一般每天服用一片含 600mg 钙的钙片。但即使这样,大多数钙片仍然非常大,吞咽困难或令人不舒服。因此,出现了一些降低片剂尺寸的方法。但现有的降低片剂尺寸的方法还没有使碳酸钙颗粒的密度达到满意值,本发明予以改进。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是:提供一种高密度碳酸钙颗粒的制造方法,可有效提高片剂的密度。

[0005] 为解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案:

[0006] 一种高密度碳酸钙颗粒的制造方法,该方法包括如下步骤:

[0007] A、将碳酸钙粉末加入到混合制粒机中;

[0008] B、将粘结剂与水进行调浆,温度控制在设定值之下,将调浆后的粘结剂与水喷入混合制粒机中进行制粒;

[0009] C、整粒步骤;

[0010] D、对经过步骤 C 处理后的颗粒进行干燥处理;

[0011] E、通过筛分,把颗粒分成大小不同的颗粒段;

[0012] F、混合步骤。

[0013] 作为本发明的一种优选方案,所述步骤 C 中,在整粒前进行预干燥步骤,而后整粒。

[0014] 作为本发明的一种优选方案,所述步骤 B 中的粘结剂为预胶化淀粉。

[0015] 作为本发明的一种优选方案,碳酸钙粉末的重量百分比为 90% -91%,粘结剂的重量百分比为 9% -10%。

[0016] 作为本发明的一种优选方案,所述步骤 A 中,所述碳酸钙粉末的中值粒径为 14-15 μm 。

[0017] 进一步地,所述步骤 A 中,所述碳酸钙粉末颗粒度分布为:

[0018] D0.5 :14-15 μm ;

[0019] D0.1 :5.2-6.5 μm ;

[0020] D0.9 :29-30.5 μm ;

[0021] D[4,3] :15.5-17.2 μm 。

[0022] 进一步地,所述步骤 A 中包括选取碳酸钙粉末粒度的步骤 ;

[0023] 选取满足如下颗粒度分布的碳酸钙粉末 ;

[0024] D0.5 :14-15 μm ;

[0025] D0.1 :5.2-6.5 μm ;

[0026] D0.9 :29-30.5 μm ;

[0027] D[4,3] :15.5-17.2 μm 。

[0028] 作为本发明的一种优选方案,所述步骤 A 中的碳酸钙粉末是由微细天然碳酸钙粉 FGCC 和高纯度化学反应法生成的沉淀碳酸钙 PCC 按一定比例均匀混合而成 ;微细天然碳酸钙粉 FGCC 由高纯度食品级天然碳酸钙 GCC 经粉碎分级加工而成 ;FGCC 与 PCC 的混合重量比例为 X : Y,其中, $20 < X < 100$, $0 < Y < 80$ 。

[0029] 作为本发明的一种优选方案,所述碳酸钙粉末中,含锰的重量百分数 $\leq 0.01\%$;含砷盐的重量百分数 $\leq 0.0002\%$;含汞的重量百分数 $\leq 0.00003\%$;含铅的重量百分数 0.0003% ,含重金属的重量百分数 0.002% 。所述碳酸钙粉末的平均粒径为 4-30 μm ,堆积密度为 0.4-1.7g/ml。

[0030] 作为本发明的一种优选方案,步骤 B 中,温度控制在 $65 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0031] 作为本发明的一种优选方案,所述高密度碳酸钙颗粒松密度在 :0.80g/ml-1.40g/ml,紧密度在 :0.95g/ml-1.60g/ml。

[0032] 本发明的有益效果在于 :利用本发明提出的制造方法所制造的高密度碳酸钙颗粒,其颗粒度分布均匀,颗粒度相对比较集中,产品的流动性很好,有利于在压片阶段,片重均匀,可压性好。同时可降低机器损耗,延长使用寿命。

附图说明

[0033] 图 1 为本发明制造方法的流程图。

[0034] 图 2 为实施例一采用的碳酸钙粉末原料的马尔文粒度图。

[0035] 图 3 为普通碳酸钙马尔文粒度图。

具体实施方式

[0036] 下面结合附图详细说明本发明的优选实施例。

[0037] 实施例一

[0038] 高密度碳酸钙颗粒,也可称为 Direct Compress Calcium Carbonate (直压型碳酸钙颗粒),是一种直接可以压片做成钙片的原料 ;现在市售的“钙镁片”、“复合维生素钙片”、咀嚼片等产品都可用此高密度碳酸钙颗粒作为原料。本发明系使用碳酸钙经分级后,湿法制粒、整粒、干燥、筛分、混合而成的。

[0039] 请参阅图 1,本发明揭示了一种高密度碳酸钙颗粒的制造方法,该方法包括如下步骤 :

[0040] 【步骤 A】选取碳酸钙粉末粒度，将碳酸钙粉末加入到混合制粒机中。

[0041] 本实施例中，碳酸钙粉末的原料为高纯度药用碳酸钙，该碳酸钙以天然碳酸钙为主，具有碳酸钙含量高、杂质极少、有毒有害元素低的特别，利于人体的吸收，减少对人体的损伤。该原料符合已获得国家药监局批准的 YBH0581(2004) 标准（如表 1 所示）。

[0042]

序号	项目		指标
1.	水分		$\leq 2.0\%$
2.	钙含量		$=35.6\%$
3.	松密度		0.8-1.40 g/ml
4.	紧密度		0.95-1.60g/ml
5.	粒度	20 目筛余物	$\leq 5\%$
		通过 200 目筛	$\leq 15\%$

[0043] 表 1

[0044] 要制得高密度碳酸钙颗粒，高纯度药用碳酸钙的粒度分布十分重要。经过多次试验发现：对碳酸钙在如图 2 所示范围才十分适合本发明作为钙原料；上述原料的马尔文粒度分布图见图 2，普通碳酸钙马尔文粒度图见图 3。

[0045] 从图 2 可以看出，该专利所使用的高纯度碳酸钙原料的粒度分布与其他一般产品不同，粒度大多集中在 14.51 微米左右，粒径的跨度范围不大，具体的数据见表 2：

[0046]

项目	数值（微米）
$d_{0.5}$	14-15
$d_{0.1}$	5.2-6.5
$d_{0.9}$	29-30.5
D[4,3]	15.5-17.2

[0047] 表 2

[0048] 【步骤 B】将粘结剂与水进行调浆，温度控制在设定值（如 $65 \pm 2^\circ\text{C}$ ，本实施例中控制在 66.5°C ），将调浆后的粘结剂与水喷入混合制粒机中进行制粒。本实施例中，粘结剂为

预胶化淀粉。碳酸钙粉末的重量百分比为 90% -91%，粘结剂的重量百分比为 9% -10%。本实施例中，碳酸钙粉末的重量百分比为 90.98%，粘结剂的重量百分比为 9.02%。

[0049] 一般常规使用的粘结剂有 CMC、PVPk30、麦芽糊精，这些粘结剂的效果不错，但是费用十分昂贵。PVPK30 的价格为 280 元 /kg，CMC 的价格为 50 元 /kg，麦芽糊精的价格为 25 元 /kg。而本发明使用预胶化淀粉作为粘结剂，预胶化淀粉的价格远远低于前两者，只有 8 元 /kg。而且，预胶化淀粉制造的颗粒质量高于前两者粘结剂制造的产品，因此可大大降低成本。

[0050] 现有的制粒方法为一步法制粒，是一种湿法制粒。所谓的一步法，就是先将碳酸钙和粘结剂直接加入制粒机中，再注水进行制粒后，干燥、筛分、混合工序。

[0051] 而本发明是先将碳酸钙加入到混合制粒机中，粘结剂与水进行调浆后控制在一定温度之下，再喷入混合制粒机中进行制粒，这样做出来的颗粒均匀性好，质量大大优于国外一步法制粒所得的颗粒。

[0052] 【步骤 C】在整粒前进行预干燥步骤，而后整粒。

[0053] 湿法制粒的常规干燥工序采用一步干燥。经多次试验发现，经二步法干燥后的颗粒质量要远远优于一步法干燥。本发明产品先通过预干燥后整粒，提高颗粒的均匀度，减少细粉，流动性好。而国外的一步法制粒中，使用的也是一步干燥法，在颗粒的均匀性、流动性上远远不及利用本发明制造方法生产的碳酸钙颗粒。

[0054] 【步骤 D】对经过步骤 C 处理后的颗粒进行干燥处理；

[0055] 【步骤 E】通过筛分，把颗粒分成大小不同的颗粒段；

[0056] 【步骤 F】混合步骤。

[0057] 本发明与其他同类产品相比，有如下优势：

[0058] 本发明高密度碳酸钙颗粒作为钙片的主要原料，其优越性不仅体现在其化学及物理指标上，还有制成钙片后的优势：1) 提高片剂的密度；2) 提高生产产量；3) 降低机器损耗，延长使用寿命。

[0059] 本发明就颗粒而言，其颗粒度分布均匀，颗粒度相对比较集中，产品的流动性很好，这样利于在压片阶段，片重均匀，可压性好。

[0060] 1、配方选择

[0061] 本发明高密度碳酸钙颗粒的配方，经过多次试验，试验见表 3。

[0062]

辅料重量百分比	5%	9.08%	12%
20 目筛余物 (%)	6.5	3.5	0
200 目筛余物 (%)	75	90	100%
结论	细粉过多	适中	偏粗且颗粒较硬

[0063] 表 3

[0064] 根据上述 3 个配比生产的样品，进行压片测试，发现：

[0065] 1) 辅料重量百分比 5% 的颗粒，压片时由于细粉太多，片子成型硬度不符合要求，

≤ 200kn。

[0066] 2) 辅料重量百分比 9.08%，颗粒度均匀，片子成型，硬度在 250kn 左右，且片子光洁度好；压片压力小，压力约 3kn 左右，减少冲头磨损。

[0067] 3) 辅料重量百分比 12%，颗粒因粘结剂添加比例增大，颗粒较硬。在整粒阶段，粒子过硬，在压片时，压片压力基本在 6-7kn，冲头磨损严重。

[0068] 根据上述实验，选择碳酸钙重量百分比 90.98%，辅料（预胶化淀粉）重量百分比 9.08% 的配比优越性明显。

[0069] 2、流动性对比

[0070] 本发明高密度碳酸钙颗粒的流动性优于一般的颗粒，与其他颗粒进行试验比较的结果如下。

[0071] 试验具体如下：

[0072] 1) 试验设备：Powerer Flowability Index Test Instrument（粉末流动性指标测试仪器）

[0073] 2) 试验对象：本发明产品，常规颗粒

[0074] 3) 试验步骤：

[0075] A、先称量一定量的颗粒。

[0076] B、将本发明产品与常规颗粒依次通过孔径，看流动性。

[0077] C、颗粒完全通过，看筛网的孔径。

[0078] 根据此试验步骤，试验数据如表 4：

[0079]

产品	常规颗粒	本发明产品
流动性	6mm	4mm

[0080] 表 4

[0081] 流动性指标以孔径的大小来恒定产品的流动性好坏。孔径越小，流动性越好；反之，流动性则越差。

[0082] 3、体积对比

[0083] 本发明高密度碳酸钙颗粒的松紧密度控制的范围很严：

[0084] 松密度在：0.80g/ml-1.40g/ml，紧密度在：0.95g/ml-1.60g/ml。这样的标准对于本发明后期使用效果十分关键。

[0085] 利用本发明高密度碳酸钙颗粒压制的钙片，与市场上同类产品进行比较，且与在与“碳酸钙 D₃ 片”配方完全相同的情况下平均片中在 1.8g 左右，体积为 0.9ml，密度为 2g/ml。其压缩性能良好，较“碳酸钙 D₃ 片”，体积减少 15%；较“碳酸钙咀嚼片”，体积减少 30%；具体数据见表 5。

[0086] 其中，本发明高密度钙片的含钙量与“碳酸钙 D₃ 片”相同，为 600mg/片，而“碳酸钙咀嚼片”的含钙量为 500mg/片。

[0087]

名称	碳酸钙 D ₃ 片	碳酸钙咀嚼片	本发明
片重 g	1.8	2.5	1.8
体积 ml	1	1.5	0.9
密度 g/ml	1.8	1.67	2
含钙量 mg/片	600	500	600

[0088] 表 5

[0089] 4、崩解度比较

[0090] 对于片剂来说,崩解度是一个十分重要的指标。因为片剂达到胃部,需要短时间完全崩解,所以崩解度对于片剂的重要性不言而喻。

[0091] 本发明高密度碳酸钙颗粒根据与“碳酸钙 D₃ 片”相同配方压片制得的片剂,进行崩解时限测试比较。

[0092] 试验具体如下:

[0093] 1) 试验设备:LB-2D 智能崩解时限仪(上海黄海药检仪器有限公司)

[0094] 2) 试验对象:本发明产品,“碳酸钙 D₃ 片”

[0095] 3) 试验步骤:

[0096] A、先将仪器进行预热,水温控制 37°C ± 1°C。

[0097] B、将本发明产品 6 片与“碳酸钙 D₃ 片”6 片,分别投入 2 个吊篮中。

[0098] C、按启动键,吊篮上下移动,片剂在缓慢的崩解。

[0099] D、6 片片剂皆完全溶解后,记录时间。

[0100] 根据此试验步骤,试验数据如表 6 所示:

[0101]

产品	碳酸钙 D ₃ 片	本发明产品
崩解时间	3''	2'' 30'

[0102] 表 6

[0103] 5、机器损耗减少

[0104] 片剂的硬度也是一项较为重要的指标。片剂如果硬度不够,很容易断裂,并影响美观。而在生产的工艺上来说,如何以较小的压片压力来达到满意的硬度是一个技术难题。

[0105] 对于压片设备而言,所用的压力越小,对于设备的损耗就越小,这样可以延长设备的使用时间。

[0106] 本发明高密度碳酸钙颗粒正好解决了此项难题。因为颗粒均匀,可压性好,在达到相同的硬度下,可减小压片压力。

[0107] 一般使用普通的碳酸钙颗粒进行压片,压片压力在 5-6kn 的时候,片剂的硬度可达到 200kn;而本发明的高压缩性碳酸钙颗粒,压片压力在 3kn 左右,片剂的硬度可达到 250kn。压力下降了将近 50%。这样生产时,可减少机械磨损和冲头的损坏,延长设备使用

寿命。冲头的使用寿命直接影响到产品的沉没成本,压片时压力越小,冲头磨损越少,使用寿命越长,沉没成本越低。

[0108] 综上所述,利用本发明提出的制造方法所制造的高密度碳酸钙颗粒,其颗粒度分布均匀,颗粒度相对比较集中,产品的流动性很好,有利于在压片阶段,片重均匀,可压性好;同时可降低机器损耗,延长使用寿命。

[0109] 这里本发明的描述和应用是说明性的,并非想将本发明的范围限制在上述实施例中。这里所披露的实施例的变形和改变是可能的,对于那些本领域的普通技术人员来说实施例的替换和等效的各种部件是公知的。本领域技术人员应该清楚的是,在不脱离本发明的精神或本质特征的情况下,本发明可以以其它形式、结构、布置、比例,以及用其它组件、材料和部件来实现。在不脱离本发明范围和精神的情况下,可以对这里所披露的实施例进行其它变形和改变。

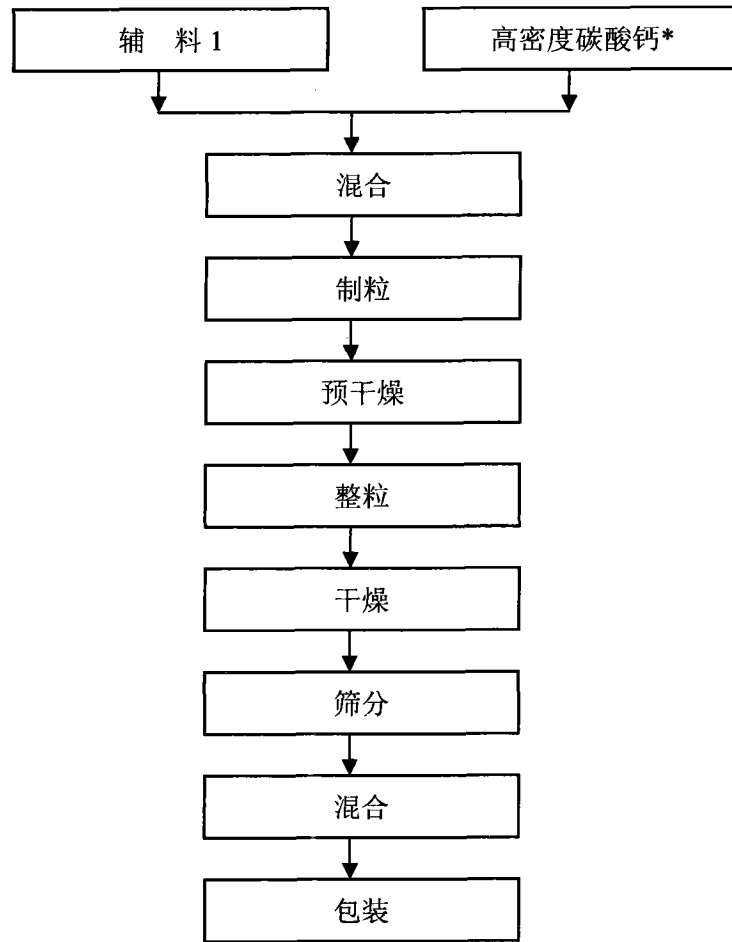


图 1

d(0.1): 7.701 μm d(0.5): 17.405 μm d(0.9): 34.153 μm

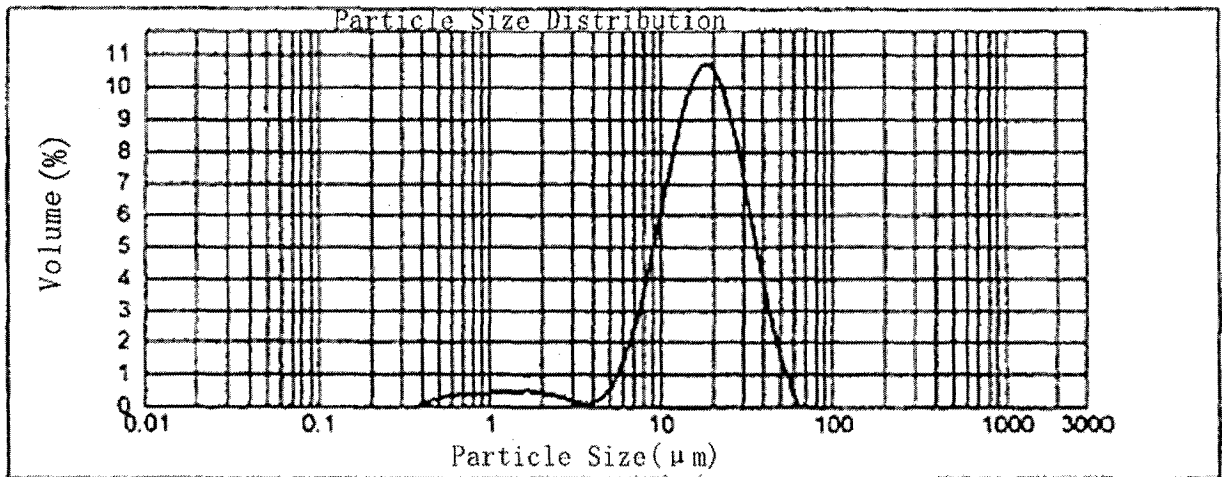


图 2

$d(0.1): 1.349 \mu\text{m}$ $d(0.5): 5.541 \mu\text{m}$ $d(0.9): 16.013 \mu\text{m}$

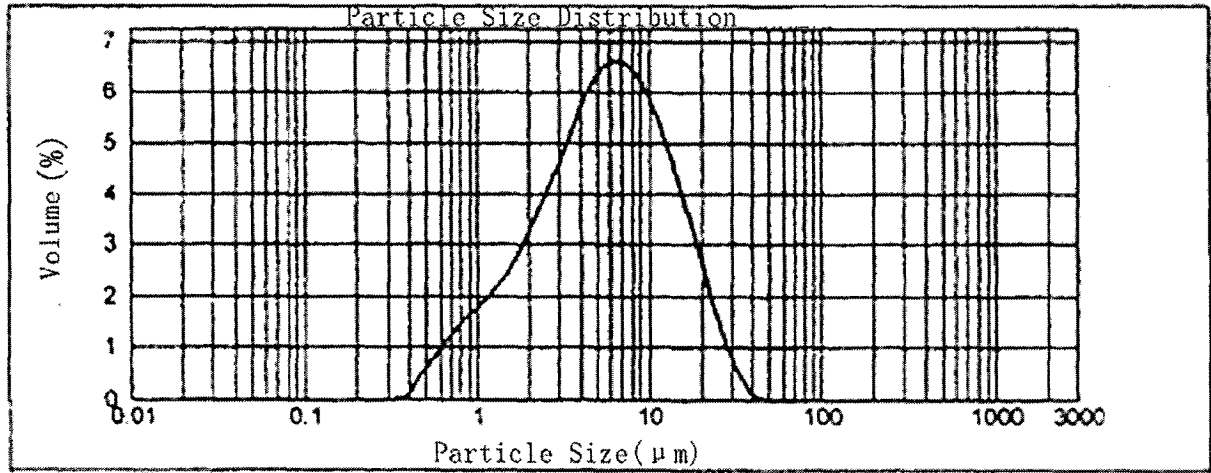


图 3