



(21) 申请号 202110417915.2

A61K 47/02 (2006.01)

(22) 申请日 2021.04.19

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 110330023 A, 2019.10.15

申请公布号 CN 113200552 A

US 2005131079 A1, 2005.06.16

(43) 申请公布日 2021.08.03

审查员 孙源华

(73) 专利权人 湖州展望药业有限公司

地址 313000 浙江省湖州市南浔区菱湖西
庄开发区

(72) 发明人 潘继成 金晓民 杨建荣 臧月龙
沈佳

(74) 专利代理机构 浙江千克知识产权代理有限
公司 33246

专利代理师 杨学强

(51) Int. Cl.

C01B 33/22 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的
生产工艺

(57) 摘要

本发明属于药用辅料合成技术领域,尤其涉及一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺。本发明依次通过配制硫酸镁溶液、量取液碱以及硅酸钠溶液、加入模板剂、搅拌反应、固液分离、洗涤、打浆以及干燥这几步操作,达到制备药用辅料三硅酸镁的目的。本发明利用模板剂获得纳米级的三硅酸镁混悬液,再利用喷雾干燥技术制备得到成品三硅酸镁,用激光粒度分布仪将国内同类产品与用上述工艺制备的样品进行对比,结果发现本发明的三硅酸镁的粒径差异性更小,其助流效果相对较好,另外采用上述工艺制备的三硅酸镁混成的混合药粉休止角相对对标产品更小,混合药粉整体流动性较好,有助于片剂的直压。

1. 一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於依次包括以下步骤:

S1、在硫酸镁溶液配制釜内配制硫酸镁水溶液,对所述硫酸镁水溶液进行抽滤,得到除去机械杂质后的最终的硫酸镁水溶液;

S2、将计量罐连接液碱槽以及硅酸钠溶液槽,按需泵入物料,得液碱以及硅酸钠溶液;

S3、在反应釜内加入所述液碱以及硅酸钠溶液,开启搅拌,加入水及模板剂,至反应釜内温度为50-60℃时,往反应釜内加入所述硫酸镁水溶液,并于釜内温度为50-60℃条件下搅拌反应,得到含有三硅酸镁成分的混悬液;

S4、对所述混悬液进行固液分离操作,得到固体料,再对所述固体料进行纯化水洗涤操作,得到三硅酸镁滤饼;

S5、将所述三硅酸镁滤饼移入打浆釜,并加入纯水以打细分散均匀,得到三硅酸镁浆料;

S6、对所述三硅酸镁浆料进行干燥操作,得到最终的药用辅料三硅酸镁,

S3中所述反应釜内包括按重量计的以下各组分:

硫酸镁溶液 0.5-1.2份、

液碱 0.1-0.8份、

硅酸钠 0.2-1.0份、

模板剂 0.001-0.01份,

S3中,所述模板剂为非离子型酰胺类高分子化合物、阴离子表面活性剂或者非离子型纤维素醚中的任意一种,

S6中,所述干燥操作采用离心式喷雾干燥机或者压力式喷雾干燥机进行,

所述非离子型酰胺类高分子化合物为聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇的复合物,

所述阴离子表面活性剂为十二烷基硫酸钠与羧甲基纤维素钠的复合物,

所述非离子型纤维素醚为羟丙甲纤维素与羟乙基纤维素的复合物。

2. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於:S1中,所述硫酸镁水溶液的质量浓度为20-30%,所述抽滤操作使用的过滤器滤芯孔径为0.22-0.5 μ m。

3. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於:S2中,所述液碱的质量浓度为20-30%,所述硅酸钠溶液的模数为3.0-3.3。

4. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於:所述聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇的复合重量比为1.0:(0.2-0.5)。

5. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於:所述十二烷基硫酸钠与羧甲基纤维素钠的复合重量比为1.0:(0.1-0.3)。

6. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於:所述羟丙甲纤维素与羟乙基纤维素的复合重量比为1.0:(0.4-0.7)。

7. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於:S3中,所述搅拌反应的搅拌时间为3.0-3.5h。

8. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征在於:S4中,所述固液分离操作采用板框压滤机进行。

9. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征
在于:S4中,所述纯化水洗涤操作的同时对洗涤液进行电导率监控,洗涤至电导率 $<50\mu\text{s}/\text{cm}$ 。

10. 根据权利要求1所述的一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其特征
在于:S5中,所述三硅酸镁细料为浆液,所述三硅酸镁细料中含固量为10-40%。

一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺

技术领域

[0001] 本发明属于药用辅料合成技术领域,尤其涉及一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺。

背景技术

[0002] 粉末直接压片(Powder Direct Compression,PDC),指的是将原料药的粉末与适宜的辅料分别过筛并混匀后,不经过制颗粒的步骤,而直接压制成片的工艺。PDC 与传统的先制粒再压片的工艺相比,具有产品稳定性好、生产效率高、重现性好、节能省时以及节约成本的优势。

[0003] 国外大型制药企业各种片剂 PDC 的品种占比达到 60%,而我国全粉末压片的使用率不到 20%,由此开发功能性直压药用辅料三硅酸镁具有重要意义。由于一般的药物粉末的流动性和可压性都不能满足直接压片的要求,所以选用性能优越的辅料来增加药物的流动性和可压性就是一个最直接有效的方法。

[0004] 常规的三硅酸镁生产工艺是各原料按一定配比在一定条件下通过化学反应获得活性成份后,经固液分离、干燥、粉碎以及筛分而得到。通过此工艺生产出的产品,外观为白色细小粉末,毫无流动性,只能用湿法制粒工艺来完成药物制剂的生产,不能满足在直接压片中需要流动性优异的辅料要求。

[0005] 查阅专利获悉,目前还没有制备流动性优异的三硅酸镁专利报道,为了满足制剂对流动性优异的三硅酸镁需求,发明一种能提高三硅酸镁流动性并满足其在制剂中直压要求的工艺显得尤为迫切。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,其能依次通过配制硫酸镁溶液、量取液碱以及硅酸钠溶液、加入模板剂、搅拌反应、固液分离、洗涤、打浆以及干燥这几步操作,达到制备药用辅料三硅酸镁的目的,而且该三硅酸镁具有较高的流动性和可压性,非常适合直压制片。

[0007] 本发明解决上述问题采用的技术方案是:一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,依次包括以下步骤:

[0008] S1、在硫酸镁溶液配制釜内配制硫酸镁水溶液,对所述硫酸镁水溶液进行抽滤,得到除去机械杂质后的最终的硫酸镁水溶液;

[0009] S2、将计量罐连接液碱槽以及硅酸钠溶液槽,按需泵入物料,得液碱以及硅酸钠溶液;

[0010] S3、在反应釜内加入所述液碱以及硅酸钠溶液,开启搅拌,加入水及模板剂,至反应釜内温度为50-60℃时,往反应釜内加入所述硫酸镁水溶液,并于釜内温度为50-60℃条件下搅拌反应,得到含有三硅酸镁成分的混悬液;

[0011] S4、对所述粗料液进行固液分离操作,得到固体料,再对所述固体料进行纯化水洗

涤操作,得到三硅酸镁滤饼;

[0012] S5、将所述三硅酸镁滤饼移入打浆釜,并加入纯水以打细分散均匀,得到三硅酸镁浆料;

[0013] S6、对所述三硅酸镁浆料进行干燥操作,得到最终的药用辅料三硅酸镁。

[0014] 进一步优选的技术方案在于:S1中,所述硫酸镁溶液的质量浓度为20-30%,所述抽滤操作使用的过滤器滤芯孔径为0.22-0.5 μm 。

[0015] 进一步优选的技术方案在于:S2中,所述液碱的质量浓度为20-30%,所述硅酸钠溶液的模数为3.0-3.3。

[0016] 在本发明中,所述模数指的是硅酸钠分子式: $\text{Na}_2\text{O} \cdot n\text{SiO}_2$ 中n的数值,而3.0-3.3的范围指的是所述硅酸钠溶液实质上为一种中性水玻璃。

[0017] 进一步优选的技术方案在于S3中所述反应釜内包括按重量计的以下各组分:

[0018] 硫酸镁溶液 0.5-1.2份、

[0019] 液碱 0.1-0.8份、

[0020] 硅酸钠 0.2-1.0份、

[0021] 模板剂 0.001-0.01份。

[0022] 在本发明中,所述硫酸镁溶液配制釜、反应釜均为不锈钢釜,材质为316L,搅拌桨为框式,材质也为316L,反应加热方式为夹套蒸汽加热。

[0023] 进一步优选的技术方案在于:S3中,所述模板剂为非离子型酰胺类高分子化合物、阴离子表面活性剂或者非离子型纤维素醚中的任意一种。

[0024] 进一步优选的技术方案在于:所述非离子型酰胺类高分子化合物为聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇的复合物。

[0025] 进一步优选的技术方案在于:所述聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇的复合重量比为1.0:(0.2-0.5)。

[0026] 进一步优选的技术方案在于:所述阴离子表面活性剂为十二烷基硫酸钠与羧甲基纤维素钠的复合物。

[0027] 进一步优选的技术方案在于:所述十二烷基硫酸钠与羧甲基纤维素钠的复合重量比为1.0:(0.1-0.3)。

[0028] 进一步优选的技术方案在于:所述非离子型纤维素醚为羟丙甲纤维素与羟乙基纤维素的复合物。

[0029] 进一步优选的技术方案在于:所述羟丙甲纤维素与羟乙基纤维素的复合重量比为1.0:(0.4-0.7)。

[0030] 进一步优选的技术方案在于:S3中,所述搅拌反应的搅拌时间为3.0-3.5h。

[0031] 进一步优选的技术方案在于:S4中,所述固液分离操作采用板框压滤机进行。

[0032] 进一步优选的技术方案在于:S4中,所述纯化水洗涤操作的同时对洗涤液进行电导率监控,洗涤至电导率 $<50\mu\text{S}/\text{cm}$ 。

[0033] 在本发明中,对洗涤液进行实时电导率监控,当电导率 $<50\mu\text{S}/\text{cm}$ 时,则可以认定为洗涤液中杂质含量较少,固体料上杂质含量已经符合要求了,否则则需要一直洗涤,直至数值降低至 $50\mu\text{S}/\text{cm}$ 以下。

[0034] 进一步优选的技术方案在于:S5中,所述三硅酸镁细料为浆液,所述三硅酸镁细料

中含固量为10-40%。

[0035] 进一步优选的技术方案在于:S6中,所述干燥操作采用离心式喷雾干燥机或者压力式喷雾干燥机进行。

[0036] 在本发明中,最后得到的药用辅料三硅酸镁,经过SEM检测后,发现颗粒全部是球型的,这就保证了三硅酸镁产品具有用来直压制片的足够流动性和可压性,而且三硅酸镁的休止角小于 40° ,这进一步说明了其具有极高的流动性。

[0037] 此外,本发明用了模板剂后,所得反应产物的颗粒可以达到纳米粒径,省去了需要将固液分离后的滤饼用胶体磨磨细的这一环节,将滤饼在水中分散后并配成一定的浓度,然后由料泵送至干燥室顶部的离心雾化器,喷成极细雾滴后与热空气并流接触,水份迅速蒸发,在极短时间内干燥为成品,所得三硅酸镁产品分散性、流动性能优异,粒径正态分布曲线范围较窄,这正是本发明中使用模板剂与喷雾干燥技术的优越性所在。

[0038] 本发明利用模板剂获得纳米级的三硅酸镁混悬液,再利用喷雾干燥技术制备得到成品三硅酸镁,按中国药典2020年四部标准进行检验,结果各项指标均符合标准要求,用激光粒度分布仪将国内同产品与用上述工艺制备的样品进行比对,结果发现本发明的三硅酸镁的粒径差异性更小,其助流效果相对较好,另外采用上述工艺制备的三硅酸镁混成的混合药粉休止角相较对标产品更小,混合药粉整体流动性较好,有助于片剂的直压。

具体实施方式

[0039] 以下所述仅为本发明的较佳实施例,并非对本发明的范围进行限定。

[0040] 实施例1

[0041] 一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,依次包括以下步骤:

[0042] S1、在硫酸镁溶液配制釜内配制硫酸镁水溶液,对所述硫酸镁水溶液进行抽滤,得到除去机械杂质后的最终的硫酸镁水溶液;

[0043] S2、将计量罐连接液碱槽以及硅酸钠溶液槽,按需泵入物料,得液碱以及硅酸钠溶液;

[0044] S3、在反应釜内加入所述液碱以及硅酸钠溶液,开启搅拌,加入水及模板剂,至反应釜内温度为 $50-60^{\circ}\text{C}$ 时,往反应釜内加入所述硫酸镁水溶液,并于釜内温度为 $50-60^{\circ}\text{C}$ 条件下搅拌反应,得到含有三硅酸镁成分的混悬液;

[0045] S4、对所述粗料液进行固液分离操作,得到固体料,再对所述固体料进行纯化水洗涤操作,得到三硅酸镁滤饼;

[0046] S5、将所述三硅酸镁滤饼移入打浆釜,并加入纯水以打细分散均匀,得到三硅酸镁浆料;

[0047] S6、对所述三硅酸镁浆料进行干燥操作,得到最终的药用辅料三硅酸镁。

[0048] S1中,所述硫酸镁溶液的质量浓度为20%,所述抽滤操作使用的过滤器滤芯孔径为 $0.22\mu\text{m}$ 。

[0049] S2中,所述液碱的质量浓度为20%,所述硅酸钠溶液的模数为3.0。

[0050] S3中所述反应釜内包括按重量计的以下各组分:硫酸镁溶液 0.5份、液碱 0.2份、硅酸钠 0.3份、模板剂 0.005份。

[0051] S3中,所述模板剂为非离子型酰胺类高分子化合物。所述非离子型酰胺类高分子

化合物为聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇的复合物。所述聚乙烯基吡咯烷酮与聚乙烯醇的复合重量比为1.0:0.2。

[0052] S3中,所述搅拌反应的搅拌时间为3.0h。

[0053] S4中,所述固液分离操作采用板框压滤机进行。

[0054] S4中,所述纯化水洗涤操作的同时对洗涤液进行电导率监控,洗涤至电导率 $<50\mu\text{s}/\text{cm}$ 。

[0055] S5中,所述三硅酸镁细料为浆液,所述三硅酸镁细料中含固量为16%。

[0056] S6中,所述干燥操作采用离心式喷雾干燥机进行。

[0057] 最后,对本实施例最终得到的三硅酸镁产品进行性能检测,数据如下:D90为50-65 μm ,休止角为 38° ,因此所述三硅酸镁产品具有粒径差异性较小、流动性好、可压性突出的优点,适合进行直压制片。

[0058] 实施例2

[0059] 一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,依次包括以下步骤:

[0060] S1、在硫酸镁溶液配制釜内配制硫酸镁水溶液,对所述硫酸镁水溶液进行抽滤,得到除去机械杂质后的最终的硫酸镁水溶液;

[0061] S2、将计量罐连接液碱槽以及硅酸钠溶液槽,按需泵入物料,得液碱以及硅酸钠溶液;

[0062] S3、在反应釜内加入所述液碱以及硅酸钠溶液,开启搅拌,加入水及模板剂,至反应釜内温度为 $50-60^\circ\text{C}$ 时,往反应釜内加入所述硫酸镁水溶液,并于釜内温度为 $50-60^\circ\text{C}$ 条件下搅拌反应,得到含有三硅酸镁成分的混悬液;

[0063] S4、对所述粗料液进行固液分离操作,得到固体料,再对所述固体料进行纯化水洗涤操作,得到三硅酸镁滤饼;

[0064] S5、将所述三硅酸镁滤饼移入打浆釜,并加入纯水以打细分散均匀,得到三硅酸镁浆料;

[0065] S6、对所述三硅酸镁浆料进行干燥操作,得到最终的药用辅料三硅酸镁。

[0066] S1中,所述硫酸镁溶液的质量浓度为24%,所述抽滤操作使用的过滤器滤芯孔径为 $0.30\mu\text{m}$ 。

[0067] S2中,所述液碱的质量浓度为28%,所述硅酸钠溶液的模数为3.2。

[0068] S3中所述反应釜内包括按重量计的以下各组分:硫酸镁溶液 0.8份、液碱 0.4份、硅酸钠 0.6份、模板剂 0.01份。

[0069] S3中,所述模板剂为阴离子表面活性剂。所述阴离子表面活性剂为十二烷基硫酸钠与羧甲基纤维素钠的复合物。所述十二烷基硫酸钠与羧甲基纤维素钠的复合重量比为1.0:0.1。

[0070] S3中,所述搅拌反应的搅拌时间为3.5h。

[0071] S4中,所述固液分离操作采用板框压滤机进行。

[0072] S4中,所述纯化水洗涤操作的同时对洗涤液进行电导率监控,洗涤至电导率 $<50\mu\text{s}/\text{cm}$ 。

[0073] S5中,所述三硅酸镁细料为浆液,所述三硅酸镁细料中含固量为28%。

[0074] S6中,所述干燥操作采用离心式喷雾干燥机进行。

[0075] 最后,对本实施例最终得到的三硅酸镁产品进行性能检测,数据如下:D90为52-65 μm ,休止角为 37° ,因此所述三硅酸镁产品具有粒径差异性较小、流动性好、可压性突出的优点,适合进行直压制片。

[0076] 实施例3

[0077] 一种具有直压功能的药用辅料三硅酸镁的生产工艺,依次包括以下步骤:

[0078] S1、在硫酸镁溶液配制釜内配制硫酸镁水溶液,对所述硫酸镁水溶液进行抽滤,得到除去机械杂质后的最终的硫酸镁水溶液;

[0079] S2、将计量罐连接液碱槽以及硅酸钠溶液槽,按需泵入物料,得液碱以及硅酸钠溶液;

[0080] S3、在反应釜内加入所述液碱以及硅酸钠溶液,开启搅拌,加入水及模板剂,至反应釜内温度为 $50-60^\circ\text{C}$ 时,往反应釜内加入所述硫酸镁水溶液,并于釜内温度为 $50-60^\circ\text{C}$ 条件下搅拌反应,得到含有三硅酸镁成分的混悬液;

[0081] S4、对所述粗料液进行固液分离操作,得到固体料,再对所述固体料进行纯化水洗涤操作,得到三硅酸镁滤饼;

[0082] S5、将所述三硅酸镁滤饼移入打浆釜,并加入纯水以打细分散均匀,得到三硅酸镁浆料;

[0083] S6、对所述三硅酸镁浆料进行干燥操作,得到最终的药用辅料三硅酸镁。

[0084] S1中,所述硫酸镁溶液的质量浓度为26%,所述抽滤操作使用的过滤器滤芯孔径为 $0.50\mu\text{m}$ 。

[0085] S2中,所述液碱的质量浓度为30%,所述硅酸钠溶液的模数为3.3。

[0086] S3中所述反应釜内包括按重量计的以下各组分:硫酸镁溶液 1.0份、液碱 0.6份、硅酸钠 0.8份、模板剂 0.01份。

[0087] S3中,所述模板剂为非离子型纤维素醚。所述非离子型纤维素醚为羟丙甲纤维素与羟乙基纤维素的复合物。所述羟丙甲纤维素与羟乙基纤维素的复合重量比为1.0:0.7。

[0088] S3中,所述搅拌反应的搅拌时间为3.5h。

[0089] S4中,所述固液分离操作采用板框压滤机进行。

[0090] S4中,所述纯化水洗涤操作的同时对洗涤液进行电导率监控,洗涤至电导率 $<50\mu\text{s/cm}$ 。

[0091] S5中,所述三硅酸镁细料为浆液,所述三硅酸镁细料中含固量为40%。

[0092] S6中,所述干燥操作采用离心式喷雾干燥机进行。

[0093] 最后,对本实施例最终得到的三硅酸镁产品进行性能检测,数据如下:D90为61-70 μm ,休止角为 38° ,因此所述三硅酸镁产品具有粒径差异性较小、流动性好、可压性突出的优点,适合进行直压制片。

[0094] 上面对本发明的实施方式作了详细说明,但是本发明不限于上述实施方式,在所述技术领域普通技术人员所具备的知识范围内,还可以在不脱离本发明宗旨的前提下做出各种修改。这些都是不具有创造性的修改,只要在本发明的权利要求范围内都受到专利法的保护。