



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 116196330 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 20

(21) 申请号 202310256281.6

A61K 9/48 (2006.01)

(22) 申请日 2023.03.16

A61K 47/36 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 47/26 (2006.01)

申请公布号 CN 116196330 A

A61P 3/12 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.06.02

(56) 对比文件

(73) 专利权人 广东赛康制药厂有限公司

CN 101861146 A, 2010.10.13

地址 516800 广东省惠州市龙门县惠州产
业转移工业园祥二路

CN 115317494 A, 2022.11.11

审查员 汤明秀

(72) 发明人 符锦平 谢桂阳 简海华

(74) 专利代理机构 广州科沃园专利代理有限公司
44416

专利代理师 王静

(51) Int. Cl.

A61K 33/26 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种治疗高磷酸血症药物的制备工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗高磷酸血症药物的制备工艺,属于药物制备技术领域,该制备工艺包括S1合成、S2干燥、S3原料药与辅料混合和S4胶囊灌装。本发明通过改进原研药的制备工艺,在合成步骤中设置类似微反应通道工艺,利用Y细管保证原料反应微环境的一致进而使产物保持一致,从而提高产物的活性;然后设置不同常规的流化床干燥操作,提高结合磷酸表面积,进而提高结合磷酸盐活性;同时改变剂型为速释胶囊,减少服药依从性问题和不良反应,并减少铁释放和提高磷酸盐结合效率,从而提高药物活性,大大提高药物的疗效。

1. 一种治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,包括以下步骤:

S1、合成:分别称取六水合三氯化铁、无水碳酸钠,加水搅拌至完全溶解,得六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液,混合,加入反应釜中,继续搅拌,控制pH,反应完成后,将物料离心,水层弃去,固体层加水进行水洗,然后将固体层转移至杯中,加水快速搅拌均匀,过筛,测铁含量,在搅拌下加入蔗糖,快速搅拌均匀,得混悬液;

S2、干燥:称取预胶化淀粉和马铃薯淀粉,加入到流化床中作为底料,将步骤S1中所得的混悬液作为进料,然后对物料进行干燥,干燥完成后取出物料过筛,得原料药,称重,测铁含量;

S3、原料药与辅料混合:往步骤S2所得的原料药中加入辅料胶态二氧化硅和硬脂酸镁,混合均匀后过筛,得混合粉;

S4、胶囊灌装:选用合适规格的胃液速溶空心胶囊,用步骤S3所得的混合粉填充空胶囊,灌装压制封口即得治疗高磷酸血症药物;

所述步骤S1中的混合为用蠕动泵将六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液泵入Y型管,两种溶液通过Y型管后在管道内混合反应;

所述步骤S2中的干燥为设置进风温度为80-100℃,开启进风,调节进风量使底料刚好能吹起来,待底料温度到达60℃以上后开启小速度进料,调节干燥参数使系统稳定进行干燥。

2. 根据权利要求1所述的治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,所述步骤S1中的六水合三氯化铁、无水碳酸钠的质量比为(470-480):500。

3. 根据权利要求1所述的治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,所述步骤S1中的控制pH是通过六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液的浓度之比来调控pH在7-10之间。

4. 根据权利要求1所述的治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,所述步骤S1中的固体层水洗方式为固体层加水洗,在水中搅碎再离心,重复3次。

5. 根据权利要求1所述的治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,所述步骤S1中的铁含量与蔗糖的质量比为500:750。

6. 根据权利要求1所述的治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,所述步骤S3中加入的胶态二氧化硅、硬脂酸镁与步骤S2所测得的铁含量的质量比为12.5:25:500。

7. 根据权利要求1所述的治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,所述步骤S3中的加入辅料的顺序为先加入胶态二氧化硅辅料,在三维混合机按40转/每分钟混合10-20分钟,过筛碾碎颗粒,再加入硬脂酸镁混合5-15分钟。

8. 根据权利要求1所述的治疗高磷酸血症药物的制备工艺,其特征在于,所述步骤S4中的灌装胶囊的填充量根据混合粉的铁含量,控制每个胶囊含铁500mg。

一种治疗高磷酸血症药物的制备工艺

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制备技术领域,具体为一种治疗高磷酸血症药物的制备工艺。

背景技术

[0002] 磷是人体的一种基本物质,参与构成脂肪、蛋白质、细胞膜,是组成能量磷酸盐复合物的基本成分,约占人体重量的1%,成年人体中约含600~900g,其中有85.7%集中在骨骼和牙齿中。高磷血症是指血清磷的水平超过4.5mg/dl,血磷增高与肾脏疾病的进展、继发性甲旁亢、肾性骨病以及软组织钙化都有密切的关系。高磷血症是慢性肾功能衰竭的常见并发症,近几十年来,在尿毒症血液透析病人高磷血症的治疗方面有了较多改进,但血磷的控制仍然是透析病人需要解决的一个重要问题,因为血液透析对磷的清除极为有限,饮食限制可造成营养不良和生活不便,而长期的高磷血症可以引发继发性甲状旁腺功能亢进、肾性骨病、维生素D代谢障碍,还能引起心脑血管病变等,严重降低患者生活质量,是死亡率增加的主要原因。所以,血磷的控制是减少心血管并发症、提高肾病透析患者生活质量、降低病残率和死亡率的关键。

[0003] 为了控制肾功能衰竭患者体内血磷水平,2013年,美国FDA批准了Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France公司开发的蔗糖氢氧化氧铁咀嚼片,该药剂在进食时咀嚼服用,通过吸附结合胃肠道中饮食来源的磷酸盐,由此阻止肠胃对磷酸盐的吸收,与氢氧化氧铁结合的磷酸盐则随排便而清除,从而达到控制血磷的效果;该蔗糖氢氧化氧铁咀嚼片的生产工艺为将三氯化铁溶液加入到碳酸钠溶液中,反应得到的水凝胶用去离子水洗除盐,然后往水凝胶里面加入蔗糖、马铃薯淀粉和预胶化淀粉,搅拌均匀,得到混悬液,然后进行喷雾干燥,得到原料药粉末,再将甜味剂润滑剂等与原料药粉末混合,混合粉末直接压片得到最终产品。中国专利文献CN109223824A公开了一种治疗慢性肾病透析患者高磷血症的药物制备方法,其制备过程为将三氧化二铁与盐酸反应生成三氯化铁溶液,与碳酸钠溶液反应,加蔗糖和淀粉搅拌,制成蔗糖氢氧化氧铁水溶液,取该溶液进行冷冻干燥,得到疏松的蔗糖氢氧化氧铁粉末,然后再与其他成分混合,采用粉末直接压片法压制咀嚼片;中国专利文献CN109331036A公开了多糖铁在制备治疗高磷血症的药物中的应用,为氯化铁与糖浆混合后再加入碳酸钠溶液,反应,加入体积沉淀剂,离心,洗涤,干燥,即得多糖铁复合物;中国专利文献CN105764492A公开了包含磷酸盐结合剂颗粒的药物组合物,对羟基氧化蔗糖铁采用流化床干燥、喷雾干燥、湿法制粒、干法制粒等制备方法,但与食物中的磷酸盐反应未能达到最理想状态,磷酸盐结合能力不强。综上,这些现有技术常常存在磷酸盐结合率不高,活性不强,且服用麻烦、口感差,患者依从性差,副作用大,而且制备过程复杂,生产操作性差等问题。

发明内容

[0004] 针对现有技术中存在的问题,本发明提供了一种治疗高磷酸血症药物的制备工艺,通过改进原研药的合成和制备工艺,可以减少铁释放,提高药物活性,提高磷酸盐结合

效率,从而大大增强药物的疗效,并提高患者的服用适用性,减少铁释放副作用。

[0005] 为实现上述目的,本发明提供一种治疗高磷酸血症药物的制备工艺,包括以下步骤:

[0006] S1、合成:分别称取六水合三氯化铁、无水碳酸钠,加水搅拌至完全溶解,得六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液,混合,加入反应釜中,继续搅拌,控制pH,反应完成后,将物料离心,水层弃去,固体层加水进行水洗,然后将固体层转移至杯中,加水快速搅拌均匀,过筛,测铁含量,在搅拌下加入蔗糖,快速搅拌均匀,得混悬液;

[0007] S2、干燥:称取预胶化淀粉和马铃薯淀粉,加入到流化床中作为底料,将步骤S1中所得的混悬液作为进料,然后对物料进行干燥,干燥完成后取出物料过筛,得原料药,称重,测铁含量;

[0008] S3、原料药与辅料混合:往步骤S2所得的原料药中加入辅料胶态二氧化硅和硬脂酸镁,混合均匀后过筛,得混合粉;

[0009] S4、胶囊灌装:选用合适规格的胃液速溶空心胶囊,用步骤S3所得的混合粉填充空胶囊,灌装压制封口即得治疗高磷酸血症药物。

[0010] 进一步的,所述步骤S1中的六水合三氯化铁、无水碳酸钠的质量比为(470-480):500。

[0011] 进一步的,所述步骤S1中的混合为用蠕动泵将六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液泵入Y型管,两种溶液通过Y型管后在管道内混合反应。

[0012] 进一步的,所述步骤S1中的控制pH是通过六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液的浓度之比来调控pH在7-10之间。

[0013] 进一步的,所述步骤S1中的固体层水洗方式为固体层加水洗,在水中搅碎再离心,重复3次。

[0014] 进一步的,所述步骤S1中的铁含量与蔗糖的质量比为500:750。

[0015] 进一步的,所述步骤S2中的干燥为设置进风温度为80-100℃,开启进风,调节进风量使底料刚好能吹起来,待底料温度到达60℃以上后开启小速度进料,调节干燥参数使系统稳定进行干燥。

[0016] 进一步的,所述步骤S3中加入的胶态二氧化硅、硬脂酸镁与步骤S2所测得的铁含量的质量比为12.5:25:500。

[0017] 进一步的,所述步骤S3中的加入辅料的顺序为先加入胶态二氧化硅辅料,在三维混合机按40转/每分钟混合10-20分钟,过筛几遍碾碎颗粒,再加入硬脂酸镁混合5-15分钟。

[0018] 进一步的,所述步骤S4中的灌装胶囊的填充量根据混合粉的铁含量,控制每个胶囊含铁500mg。

[0019] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

[0020] 1、本发明通过在合并工艺中设置类似微反应通道工艺,配制同等体积六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液,通过Y细管将两液体合并再进入反应釜,因为产物活性受pH影响较大,通过利用Y细管将两液体合并再进入反应釜的方式可以保证原料反应微环境的一致进而使产物保持一致,从而提高产物的活性,提高结合磷酸盐的能力。

[0021] 2、本发明通过设置不同常规的流化床干燥操作,在流化床中先放底料淀粉,再喷入蔗糖与铁混悬液,得到的颗粒为蔗糖铁包裹淀粉形式,颗粒粒径大,淀粉在颗粒中心崩解

有助于提高结合磷酸表面积,提高药物活性,增强磷酸盐结合能力。

[0022] 3、本发明所制备的治疗高磷酸血症药物为速释胶囊,与片剂相比,胶囊里面装载原料药粉末,胶囊的特性和原研的咀嚼片相比,提高了牙齿不好的病人的服药依从性问题。

具体实施方式

[0023] 本发明下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。实施例中所用到的各种常用化学试剂,均为市售产品。

[0024] 除非另有定义,本发明所使用的所有的技术和科学术语与属于本发明的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本发明的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的,不用于限制本发明。

[0025] 以下实施例对本发明作进一步的描述,但该实施例并非用于限制本发明的保护范围。

[0026] 实施例1、本发明的治疗高磷酸血症药物的制备工艺

[0027] S1、合成:称取六水合三氯化铁470g到塑料杯中,加水2升,搅拌至完全溶解,得六水合三氯化铁溶液;另一杯中加入500g无水碳酸钠,加入2升水,搅拌至完全溶解,得无水碳酸钠溶液;用蠕动泵将上述两溶液泵入Y型管,通过Y型管后两溶液在管道内混合反应,反应液经过一段管道后进入玻璃反应釜,继续搅拌,通过六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液的浓度之比来调控pH为7;搅拌30分钟反应完成,将物料转移至离心机,1200rpm离心20分钟,水层弃去,固体层加水洗,在水中搅碎再离心,重复3次;水洗后固体层转移至杯中,加入2L水至快速搅拌均匀,过筛后取样测铁含量;然后按铁含量、蔗糖的质量比为500:750,在搅拌下依次加入蔗糖,快速搅拌成均匀混悬液;

[0028] S2、干燥:按步骤S1测得的铁含量与马铃薯淀粉、预胶化淀粉的质量比为500:375:375称取预胶化淀粉和马铃薯淀粉,加入到流化床中作为底料;将步骤S1所得的混悬液搅拌均匀,作进料,然后设置进风温度为80-100℃,开启进风,调节进风量使底料刚好能吹起来,待底料温度到达60℃以上后开启小速度进料,调节干燥参数使系统稳定进行干燥,干燥完成后取出物料过20目筛,得原料药,称重,测铁含量;

[0029] S3、原料药与辅料混合:按步骤S2测的铁含量与胶态二氧化硅、硬脂酸镁的质量比为500:12.5:25的比例称取胶态二氧化硅和硬脂酸镁2种辅料,然后先加入胶态二氧化硅在三维混合机按40转/分钟混合20分钟,过筛碾碎颗粒,再加入硬脂酸镁混合15分钟,混合均匀后过筛即得可做胶囊填充使用的混合粉;

[0030] S4、胶囊灌装:选用合适规格的胃液速溶空心胶囊,加入步骤S3所得的混合粉填充空胶囊,填充量根据混合粉的铁含量,控制每个胶囊含铁500mg,灌装压制封口即得本实施例的治疗高磷酸血症药物。

[0031] 实施例2、本发明的治疗高磷酸血症药物的制备工艺

[0032] S1、合成:称取六水合三氯化铁470g到塑料杯中,加水2升,搅拌至完全溶解,得六水合三氯化铁溶液;另一杯中加入500g无水碳酸钠,加入2升水,搅拌至完全溶解,得无水碳酸钠溶液;用蠕动泵将上述两溶液泵入Y型管,通过Y型管后两溶液在管道内混合反应,反应液经过一段管道后进入玻璃反应釜,继续搅拌,通过六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液的浓度之比来调控pH为7.5;搅拌30分钟反应完成,将物料转移至离心机,1200rpm离心20分

钟,水层弃去,固体层加水洗,在水中搅碎再离心,重复3次;水洗后固体层转移至杯中,加入2L水至快速搅拌均匀,过筛后取样测铁含量;然后按铁含量、蔗糖的质量比为500:750,在搅拌下依次加入蔗糖,快速搅拌成均匀混悬液;

[0033] S2、干燥:按步骤S1测得的铁含量与马铃薯淀粉、预胶化淀粉的质量比为500:375:375称取预胶化淀粉和马铃薯淀粉,加入到流化床中作为底料;将步骤S1所得的混悬液搅拌均匀,作进料,然后设置进风温度为80-100℃,开启进风,调节进风量使底料刚好能吹起来,待底料温度到达60℃以上后开启小速度进料,调节干燥参数使系统稳定进行干燥,干燥完成后取出物料过20目筛,得原料药,称重,测铁含量;

[0034] S3、原料药与辅料混合:按步骤S2测的铁含量与胶态二氧化硅、硬脂酸镁的质量比为500:12.5:25的比例称取胶态二氧化硅和硬脂酸镁2种辅料,然后先加入胶态二氧化硅,在三维混合机按40转/分钟混合10分钟,过筛碾碎颗粒,再加入硬脂酸镁混合15分钟,混合均匀后过筛即得可做胶囊填充使用的混合粉;

[0035] S4、胶囊灌装:选用合适规格的胃液速溶空心胶囊,加入步骤S3所得的混合粉填充空胶囊,填充量根据混合粉的铁含量,控制每个胶囊含铁500mg,灌装压制封口即得本实施例的治疗高磷酸血症药物。

[0036] 实施例3、本发明的治疗高磷酸血症药物的制备工艺

[0037] S1、合成:称取六水合三氯化铁470g到塑料杯中,加水2升,搅拌至完全溶解,得六水合三氯化铁溶液;另一杯中加入500g无水碳酸钠,加入2升水,搅拌至完全溶解,得无水碳酸钠溶液;用蠕动泵将上述两溶液泵入Y型管,通过Y型管后两溶液在管道内混合反应,反应液经过一段管道后进入玻璃反应釜,继续搅拌,通过六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液的浓度之比来调控pH为8;搅拌30分钟反应完成,将物料转移至离心机,1200rpm离心20分钟,水层弃去,固体层加水洗,在水中搅碎再离心,重复3次;水洗后固体层转移至杯中,加入2L水至快速搅拌均匀,过筛后取样测铁含量;然后按铁含量、蔗糖的质量比为500:750,在搅拌下依次加入蔗糖,快速搅拌成均匀混悬液;

[0038] S2、干燥:按步骤S1测得的铁含量与马铃薯淀粉、预胶化淀粉的质量比为500:375:375称取预胶化淀粉和马铃薯淀粉,加入到流化床中作为底料;将步骤S1所得的混悬液搅拌均匀,作进料,然后设置进风温度为80-100℃,开启进风,调节进风量使底料刚好能吹起来,待底料温度到达60℃以上后开启小速度进料,调节干燥参数使系统稳定进行干燥,干燥完成后取出物料过20目筛,得原料药,称重,测铁含量;

[0039] S3、原料药与辅料混合:按步骤S2测的铁含量与胶态二氧化硅、硬脂酸镁的质量比为500:12.5:25的比例称取胶态二氧化硅和硬脂酸镁2种辅料,然后先加入胶态二氧化硅,在三维混合机按40转/分钟混合10分钟,过筛碾碎颗粒,再加入硬脂酸镁混合15分钟,混合均匀后过筛即得可做胶囊填充使用的混合粉;

[0040] S4、胶囊灌装:选用合适规格的胃液速溶空心胶囊,加入步骤S3所得的混合粉填充空胶囊,填充量根据混合粉的铁含量,控制每个胶囊含铁500mg,灌装压制封口即得本实施例的治疗高磷酸血症药物。

[0041] 对比例1

[0042] Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France公司生产的蔗糖氢氧化氧铁咀嚼片。

[0043] 对比例2

[0044] 本对比例与实施例1的区别在于步骤S1的不同,其余步骤和参数等都与实施例1一致。本对比例的步骤S1为:称取六水合三氯化铁470g到塑料杯中,加水2升,搅拌至完全溶解,得六水合三氯化铁溶液;另一杯中加入500g无水碳酸钠,加入2升水,搅拌至完全溶解,得无水碳酸钠溶液;六水合三氯化铁溶液直接滴入无水碳酸钠溶液中反应,反应液经过一段管道后进入玻璃反应釜,继续搅拌,通过六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液的浓度之比来调控pH为7;搅拌30分钟反应完成,将物料转移至离心机,1200rpm离心20分钟,水层弃去,固体层加水洗,在水中搅碎再离心,重复3次;水洗后固体层转移至杯中,加入2L水至快速搅拌均匀,过筛后取样测铁含量;然后按铁含量、蔗糖的质量比为500:750,在搅拌下依次加入蔗糖,快速搅拌成均匀混悬液。

[0045] 对比例3

[0046] 本对比例与实施例1的区别在于步骤S2的不同,其余步骤和参数等都与实施例1一致。本对比例的步骤S2为:将步骤S1所得的混悬液用喷雾干燥方式,在25Hz频率下雾化,热风温度150℃、排风温度100℃、旋风压差0.7kPa的条件下进行干燥,进料速度保证物料不多占内壁(玻璃视孔无液滴);干燥完成后收集得到原料药粉末,称重,测铁含量。

[0047] 对比例4

[0048] 本对比例与实施例1的区别在于步骤S4的不同,其余步骤和参数等都与实施例1一致。本对比例的步骤S4为:安装好压片机后,先调节填充深度,使片重每片含500mg铁,再调节压片主压(无预压)使片剂硬度在50-120N左右,待片剂参数稳定后连续压片,将混粉压完,即得治疗高磷酸血症药物。

[0049] 试验例、药物的活性检测及铁释放检测试验

[0050] 1、试验样品:实施例1-3与对比例1-4所制备的药品作供试品,

[0051] 2、试验方法:在模拟胃肠道酸性pH1.2和碱性pH7.5磷结合介质中投入500mg含铁量的供试品,桨法充分反应4小时,以钼蓝法测定反应前后的反应液中剩余磷含量,磷结合率=反应后磷酸盐浓度/反应前磷酸盐浓度*100%;

[0052] 3、试验结果:见下表1;

[0053] 表1、磷结合率

[0054]

磷结合率	pH1.2	pH7.5
实施例1	75.7%	27.9%
实施例2	74.1%	26.9%
实施例3	74.8%	27.2%
对比例1	58.3%	22.2%
对比例2	62.9%	23.2%
对比例3	63.2%	23.6%
对比例4	69.6%	24.8%

[0055] 由表1可知,本发明实施例1-3所制备的药物在pH1.2条件下的磷结合率均大于73%,在pH7.5条件下均大于26%,明显高于对比例1的原研药,说明本发明的药物较原研对比,明显提高了磷酸盐结合能力,增加了药物的控制血磷能力;其中实施例1的磷结合率最好,为本发明的最佳实施例;

[0056] 对比例2由于改变了六水合三氯化铁溶液、无水碳酸钠溶液的混合方式,没有通过多根Y型细管将两液体合并再进入反应釜,所以磷酸盐结合能力下降了,因为产物活性受pH影响较大,Y型细管可以保证原料的反应微环境一致进而使产物保持一致,保证产物活性,从而提高磷酸盐结合能力;

[0057] 对比例3由于改变了干燥环节,使用喷雾干燥方式,所以磷酸盐结合能力下降了,因为采用不同常规的流化床干燥,设置先放底料淀粉,再喷入蔗糖与铁混悬液,这样淀粉在颗粒中心崩解有助于提高结合磷酸表面积,提高了产物活性,从而提高了磷酸盐结合能力;

[0058] 对比例4由于改变了药物的剂型,采用片剂,没有速释胶囊能够减少铁释放和提高结合效率的特点,所以磷结合率较实施例1有所略微下降,磷酸盐结合能力降低。

[0059] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。