

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/20 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480021663.6

[45] 授权公告日 2008年4月9日

[11] 授权公告号 CN 100379408C

[22] 申请日 2004.7.28

[21] 申请号 200480021663.6

[30] 优先权

[32] 2003.7.28 [33] US [31] 60/490,596

[86] 国际申请 PCT/US2004/024485 2004.7.28

[87] 国际公布 WO2005/011641 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.26

[73] 专利权人 马林克罗特公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 斯蒂文·M·沃尔夫冈

托德·P·海德

[56] 参考文献

US5277832A 1994.1.11

US20020136744A1 2002.9.26

WO03011214A2 2003.2.13

反相离子抑制色谱测定硬脂酸中十六酸和十八酸的含量. 练鸿振等. 日用化学工业, 第142期. 1990

硬脂酸镁的生产和应用. 郑旭华. 应用科技, 第1998卷第9期. 1998

硬脂酸镁合成新工艺. 吴茂英等. 化工科技, 第8卷第6期. 2000

硬脂酸中十八酸与十六酸含量的简便估算法. 唐振宁. 日用化学工业, 第1975卷第5期. 1975

审查员 李晓林

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书3页 说明书6页

[54] 发明名称

改进的硬脂酸盐组合物及制备方法

[57] 摘要

公开了一种改进的碱土金属硬脂酸盐组合物, 它如此制备: 使包含有至少约80重量%硬脂酸和至少约5重量%棕榈酸的脂肪酸组分与碱金属氢氧化物反应, 生成碱金属皂。随后将金属盐水溶液加到皂中, 生成改进的碱土金属硬脂酸盐。此改进的碱土金属硬脂酸盐包含大量硬脂酸盐二水合物型。

1. 一种碱土金属硬脂酸盐组合物，包括在碱性水溶液中至少一种脂肪酸与至少一种碱土金属硫酸盐的反应产物，所述脂肪酸含有至少 80 重量%硬脂酸及至少 5 重量%棕榈酸，其中所述碱土金属硬脂酸盐基本上为二水合物。
2. 权利要求 1 的组合物，其中该脂肪酸含有 88 重量%硬脂酸及 10 重量%棕榈酸。
3. 权利要求 1 的组合物，其中该脂肪酸含有 90 重量%硬脂酸及 8 重量%棕榈酸。
4. 权利要求 1 的组合物，其中该脂肪酸含有 93 重量%硬脂酸及 5 重量%棕榈酸。
5. 权利要求 1 的组合物，其中该碱土金属硫酸盐选自硫酸镁和硫酸钙。
6. 一种硬脂酸镁组合物，包括在碱性水溶液中至少一种脂肪酸与硫酸镁的反应产物，该脂肪酸含有至少 80 重量%硬脂酸和至少 5 重量%棕榈酸，其中所述硬脂酸镁基本上为二水合物。
7. 权利要求 6 的组合物，其中该脂肪酸含有 88 重量%硬脂酸及 10 重量%棕榈酸。
8. 权利要求 6 的组合物，其中该脂肪酸含有 90 重量%硬脂酸及 8 重量%棕榈酸。
9. 权利要求 6 的组合物，其中该脂肪酸含有 93 重量%硬脂酸及 5 重量%棕榈酸。
10. 一种制备碱土金属硬脂酸盐组合物的方法，包括：
制备碱性水溶液；
将含有至少 80 重量%硬脂酸及至少 5 重量%棕榈酸的至少一种脂肪酸加至所述碱性水溶液中；及
加入至少一种碱土金属硫酸盐，以生成碱土金属硬脂酸盐组合物，其中所述碱土金属硬脂酸盐基本上为二水合物。
11. 权利要求 10 的方法，还包括在加入至少一种碱土金属硫酸盐后，把 pH 调整到碱性的 pH。
12. 权利要求 10 的方法，还包括进行液-固分离以回收碱土金属硬脂

酸盐组合物。

13. 权利要求 10 的方法，其中所述碱土金属选自镁或钙。

14. 权利要求 10 的方法，其中所述脂肪酸含有 88 重量%硬脂酸及至少 10 重量%棕榈酸。

15. 权利要求 10 的方法，其中所述脂肪酸含有 90 重量%硬脂酸及至少 8 重量%棕榈酸。

16. 权利要求 10 的方法，其中所述脂肪酸含有 93 重量%硬脂酸及至少 5 重量%棕榈酸。

17. 一种碱土金属硬脂酸盐组合物，包括在碱性水溶液中至少一种脂肪酸与至少一种碱土金属硫酸盐的反应产物，其中所述脂肪酸含有的硬脂酸与棕榈酸的重量比至少为 10:1，其总水含量小于 6%，其中所述碱土金属硬脂酸盐基本上为二水合物。

18. 权利要求 17 的组合物，其中总水含量由 15% 至 100% 二水合物的结晶水；小于 10% 游离水；及其余为一水合物的结晶水组成。

19. 权利要求 17 的组合物，其中该碱土金属硫酸盐选自硫酸镁和硫酸钙。

20. 一种制备碱土金属硬脂酸盐组合物方法，包括：

制备碱性水溶液；

将至少一种含有重量比为至少 10:1 的硬脂酸与棕榈酸并且总水含量小于 6% 的脂肪酸加至所述碱性水溶液中，其中所述碱性水溶液被加热到至少一种脂肪酸被分散进所述碱水溶液中的温度；及

加入至少一种碱土金属硫酸盐以生成碱土金属硬脂酸盐组合物，

其中所述碱土金属硬脂酸盐基本上为二水合物。

21. 权利要求 20 的方法，还包括在加入至少一种碱土金属硫酸盐后把 pH 调整到基本上中性的 pH。

22. 权利要求 20 的方法，还包括进行液-固分离以回收碱土金属硬脂酸盐组合物。

23. 权利要求 20 的方法，还包括在温度不超过 60°C 的温度下干燥所述碱土金属硬脂酸盐组合物。

24. 权利要求 20 的方法，其中所述碱土金属选自镁或钙。

25. 权利要求 20 的方法，其中所述脂肪酸的总水含量由 15% 至 100%

二水合物的结晶水；小于 10% 游离水；及其余为一水合物的结晶水组成。

改进的硬脂酸盐组合物及制备方法

发明背景

本发明涉及用作工业润滑剂的碱土金属硬脂酸盐组合物的工业制备，而工业润滑剂的用途包括金属成形及药物制剂的药片配制。更具体地说，本发明涉及制备硬脂酸镁润滑剂的方法，此润滑剂在片状药物制剂的润滑及溶解方面显示改进的性能。

众多的专利公开了硬脂酸盐作为润滑剂或粉末流动增强剂的用途。美国专利 6437000, 5032632, 5952004, 5447729, 4800082, 4777080 及公开的申请号 2002/0052411 提供了这种用途的典型公开。

在现有技术中硬脂酸镁作为药片润滑剂的用途是公知的。根据 USP/NF(2004)，说明硬脂酸镁作为一种物质含有至少 40% 硬脂酸，硬脂酸与棕榈酸的总数为 90%，水的量不大于 6.0%。通常用于药物中的硬脂酸镁是硬脂酸镁与棕榈酸镁的混合物，因为用于生成硬脂酸镁的原料包括牛油、脂肪、棕榈油及豆油，它们均是 C₁₆ 和 C₁₈ 脂肪酸的甘油酯。此外，硬脂酸镁的状态可以是非晶形的，或呈现下列晶型中的任一种一无水型，一水合物型，二水合物型和三水合物型。USP/NF 中关于硬脂酸镁的组成和特性的描述并未说明各种晶型的功能差别。此外，高达 6.0% 的水含量是考虑到产品含有各种水合物型的多种可能组合，而这种组合符合在概要专论中这方面的技术要求。

药物制备者及研究人员业已发现，在三种多晶型水合物(一-、二-及三-)中，二水合物型是优选的，因为它具有优异的润滑性能。人们亦已知悉，水含量及所得晶型对硬脂酸镁的功能有贡献。含有一些二水合物的硬脂酸镁组合物已被发现在配制和制备固态剂型中有好处。业已报导，与硬脂酸镁其他水合物型相反，崩解、溶解、压碎强度和挤出力与二水合物的存在特别相关。已报导二水合物有最好的抗结块性能。

然而，现有技术并未描述组合物的硬脂酸/棕榈酸含量，也未描述其制备方法。工业脂肪酸不一定具有正确组成以便获得纯的二水合物，而它们组成上缺乏恒定性使得控制制成品中二水合物含量受到挑战。当无水型暴

露于高湿度中而生成三水合物时，二水合物不是中间物质，它仅在某些条件下从溶液中结晶。

此外，近来供应的硬脂酸镁组合物通过对药物溶解提供排水隔膜而对药物活性具有有害地影响的潜力，并对生物利用率有重大影响，特别是持续释放药物。

为了在基于这些发现的基础上形成新的制剂，药品工业为估计二水合物型的潜在好处，纯的或至少是经良好限定的含二水合物的组合物最终必须变为能工业供应的。

工业供应的硬脂酸镁实际上是硬脂酸镁与棕榈酸镁的混合物，其水合和结晶度的变化明显地取决于制备方法，而且批与批之间取决于原料。尽管在实验室中已制备和表征了高纯硬脂酸镁二水合物，但还没有工业制备优选的二水合物型的方法。

工业制备硬脂酸盐之中的改进和效率已成为众多研究的主题。因为药物特别是片状药物的数量和用途增多了，所以对在药片制备中以及工业操作中所用的组分的要求提出来了。如在美国专利 5277832 中可看到的，这种工业应用是金属加工，而金属加工也已对硬脂酸盐类价格合理的润滑剂增加了要求。

在美国专利 5175322 中公开了为获得效率和已改进的产品的另一尝试。这一专利公开了用双分解法制备碱金属硬脂酸盐皂的连续方法，其中将碱金属皂和无机金属盐滴在混合机的移动叶片之上，由此而将反应剂马上混合到一起，随后迅速从反应器中取出新生成的硬脂酸盐。据称这一方法生成不含未反应原料及不需要的副产品的产物。在美国专利 5434277 中公开了一种改进的双分解反应，其中它公开了这些反应不产生高纯产物，因为在产物中存在未反应的原料。根据这一公开，解决这一问题的方法是使反应混合物交替地碱化-酸化。将反应混合物进行交替处理的效果用对产物进行 DSC 分析未显示，它表明在交替处理之后，原料硬脂酸消失了。

最初以论文出现在 1992 年的题目为“硬脂酸镁的问题”的出版物，随后它出版在《Manufacturing Chemist》，1993 年 12 月，公开了一种对得自各种工业批次硬脂酸盐产物的润滑性能变化的研究。K.J.Steffens 和 J.Koglin 报导了观察到的变化，他们的意图是判断表面上同样生产的硬脂酸盐工业生产批次性能变化的未解释原因。所观察到的变化是关于润滑性能及片剂性

能方面的。

因此人们希望提供碱金属硬脂酸盐组合物及相关生产方法，这种生产方法能导致碱金属硬脂酸盐二水合物型的恒定生产。

发明概要

本发明的一个方面，是提供改进的碱金属硬脂酸盐组合物，此组合物包括(comprised of)在碱性溶液中至少一种脂肪酸与至少一种碱土金属硫酸盐的反应产物。此脂肪酸由至少约 80 重量%硬脂酸及至少约 5 重量%棕榈酸组成。

本发明的另一方面是提供制备此改进的碱土金属硬脂酸盐组合物的方法。将由至少约 80 重量%硬脂酸及至少约 5 重量%棕榈酸组成的至少一种脂肪酸加至碱性水溶液中，加入至少一种碱土金属硫酸盐，此至少一种碱土金属硫酸盐与此至少一种脂肪酸反应，生成改进的碱土金属硬脂酸盐组合物。

详细描述

提供了改进的碱土金属硬脂酸盐组合物及其相关制备方法，其中大部分硬脂酸盐是二水合物型。

制备脂肪酸的金属盐的方法在现有技术中是公知的。“双分解”方法包括两步方法。首先，脂肪酸与至少一种碱，典型的是至少一种碱金属氢氧化物(alkali hydroxide)反应，生成碱金属皂。其次，将至少一种金属盐水溶液加至此皂中，生成相应脂肪酸的金属盐。

碱土金属硬脂酸盐例如硬脂酸镁和硬脂酸钙的通用的药物制剂典型地使用于此制备方法。硬脂酸与碱金属氢氧化物例如 NaOH 反应生成钠皂，此钠皂然后与碱土金属盐例如氯化镁反应，如下所示：



采用这一方法制备的硬脂酸盐组合物在质量及性能方面有很大不同。人们知道，工业提供的硬脂酸典型地也含有棕榈酸。虽然纯硬脂酸供应量有限，但是其提纯在工业规模上是不可行的。

但是现在业已确定, 杂质(棕榈酸)能导致生成改进的硬脂酸盐组合物。通过控制原料硬脂酸的成分, 更具体地说控制硬脂酸与棕榈酸的比例, 能在硬脂酸盐中生成大量二水合物型。硬脂酸盐的二水合物型生成实际上为结晶(实质上为生成小片)的产物, 认为这是润滑性改进和对硬脂酸盐二水合物观察的生物利用度干扰减少的原因。

本发明已确定, 脂肪酸的成分为至少约 80 重量%硬脂酸和至少约 5 重量%棕榈酸, 而 88 重量%硬脂酸和约 10 重量%棕榈酸是优选的; 90 重量%硬脂酸和约 8 重量%棕榈酸更优选的; 而约 93 重量%硬脂酸和约 5 重量%棕榈酸是最优选的。

在另一实施方案中, 除了采用优选的硬脂酸/棕榈酸组合物外, 也限定硬脂酸/棕榈酸的水含量。在这一实施方案中, 所公开的组合物由硬脂酸/棕榈酸的比例至少为 10:1 的硬脂酸镁棕榈酸镁二水合物组成, 和总水含量小于约 6%。在这 6% 水中, 优选的是总水含量中的 15-100% 是二水合物的结晶水, 而总水含量中少于约 10% 游离水, 水含量的其余部分是一水合物的结晶水。在这个可供选择的实施方案中, 采用的脂肪酸所含硬脂酸盐和棕榈酸盐的总量不小于总酸含量的 98%。最终产物的水含量及水合状态, 随着硬脂酸/棕榈酸的比例、pH 及干燥条件而改变。当 pH 接近中性和干燥温度不超过 60°C 时, 在硬脂酸/棕榈酸的比值 >10 时, 所期望的二水合物最可能生成。

在这另一个可供选择的实施方案中公开的组合物具有有益的功能, 这些功能包括改进的粉末流动特性、降低喷出力/压缩力比值、任何崩解延迟和疏水或弱水溶药物(如苯妥英、莫达非尼、唑吡坦等)溶解速度减至最小, 而这些功能当制片中采用一般硬脂酸镁作为润滑剂时, 是常常观察到的。

根据本发明, 将脂肪酸成分分散到碱水溶液中, 因此脂肪酸成分与碱反应生成皂。在加入脂肪酸之前可任选将碱水溶液加热, 以便有助于防止脂肪酸成分冻结。然后加入碱土金属盐, 典型的是硫酸镁或硫酸钙, 并调节 pH 以产生碱性环境, 以便通过将过量的 Mg 以 MgO 沉淀而提高产物的含量。

下面的实施例仅为了举例而给出, 而无论如何不是意图限制本发明的范围。

硬脂酸镁混合水合物的制备

实施例 1

如现有技术中公知的，用“皂液”通过沉淀，制备含有离散的一水合物与二水合物多晶型物比例可变的硬脂酸镁组合物。这一举例性实施例中的盐，通过将至少一种脂肪酸与至少一种强碱 NaOH 以及镁盐 $MgSO_4$ 进行混合而生成。在本发明中，由合适的硬脂酸/棕榈酸组合物的脂肪酸混合物制备皂液，以便在所得硬脂酸盐中获得合适数量的二水合物型。往碱性“皂液”中加入碱土金属盐导致含二水合物相的硬脂酸镁沉淀。把沉淀从母液中分离，并干燥至水含量为 3.5-6.0%，主要是水合水。得到细颗粒状固体，把产物设计为用作药物润滑剂/脱模剂，但如现有技术中所公知的，此产物也能用于其他方面。

下面是制备含所期望硬脂酸镁二水合物的产物的工业方法的举例性实施例，但该实施例不意图限制本发明只生产供药用的硬脂酸镁/棕榈酸镁产物。

众所周知，将从前面批次得到的水溶液，水或下脚料加热至某一温度，在此温度下当被加到此水溶液中时，脂肪酸不被冻结。以与脂肪酸至少 1:1 摩尔比加入 50% 氢氧化钠溶液，使基本上全部脂肪酸都被转变为钠皂。然后将此脂肪酸组分加入，直到此溶液对酚酞指示剂呈弱碱性为止。在此举例性实施例中，使用了约 93 重量%硬脂酸和约 5 重量%棕榈酸的脂肪酸。

然后在不搅动下，加入硫酸镁溶液，其数量为能将钠皂实际上沉淀，由此生成硬脂酸镁/棕榈酸镁。随后将反应混合物混合，生成均匀混合物，并保证与硫酸镁的反应，典型地为约 20 分钟。在此期间及余下步骤中，维持反应混合物被加热，以防止反应混合物的任何固化，因而使得易于操作。然后用氢氧化钠调整 pH，以便将任何过量的镁以 MgO 沉淀。说明性的 pH 范围为约 9.0 至约 9.5。进行固-液分离，将所得固体产物干燥，以适用的通常方法进行破碎。这些步骤及反应条件对本领域技术熟练人员来说是公知的。

所得产物以含作为混合水合物的硬脂酸镁和棕榈酸镁的混合物来进行表征如下：

1. 此产物的干燥失重为 3.5-6.0%，这表明存在大量二水合物型。
2. DSC 分析表明，在 $100^{\circ}C \sim 135^{\circ}C$ (对硬脂酸镁来说约为 $118^{\circ}C \sim 128^{\circ}C$) 之间有两个吸热转变，这是由各来自单个水合物的两个假多晶型所导致

的。

3. X-射线衍射表明存在结晶性(不是非晶型),而且显示存在二水合物型的特征 XRD 图。

产物具有规则的或不规则的(例如碎片状的)片晶形态。

被认为与硬脂酸镁制备相关的制备方法的其他特征,对本领域技术熟练人员来说是显而易见的。

实施例 2

按照实施例 1 的方法制备硬脂酸镁组合物,其中使用硬脂酸/棕榈酸之比至少约为 10:1 而且总水含量小于约 6% 的脂肪酸。在 6% 水之中,优选总水含量之中 15-100% 是二水合物的结晶水,总水含量中小于约 10% 是游离水,其余的水含量是一水合物的水。用于这个可供选择的实施方案的脂肪酸,含有的硬脂酸盐和棕榈酸盐的总数小于总酸含量的 98%。调整 pH 使反应混合物基本上呈中性。产物在等于或低于 60°C 的温度下干燥以除去大部分水含量,而这些水含量是从含二水合物相(这已被 TGA/DSC 证实)的细结晶粉末得来的。

实施例 3

将 98 克硫酸镁七水合物溶于 643ml 水中以制备硫酸镁水溶液。在 80°C 下将此混合物搅拌直到此盐溶解为止。在一个分隔开的容器中,将 34ml 50% (重量/重量) NaOH 加至 1.13 升水中并加热至 90°C。通过在搅拌下将 181 克含 93% 硬脂酸及 5% 棕榈酸的脂肪酸加到其温度维持在 90°C 的 NaOH 溶液中,而制备碱性硬脂酸钠(皂)。往皂液中加入 681ml 水,把其温度降至 75°C。将硫酸镁溶液加到皂液中,搅拌以保证反应完成。一旦沉淀完成,用 50% NaOH 把这批物料调到 pH 为 9.0。用水洗涤所得固体以除去副产物硫酸钠。把此固体在 60°C 下干燥。产物含硬脂酸镁棕榈酸镁的一水合物型和二水合物型的混合物。

已经详细描述了本发明,本领域技术熟练人将会明白,在不背离本发明的精神实质和范围的情况下,可以对本发明作出改进。因此,不应将本发明的范围限制于已描述的具体实施方案中。更确切地说,所附的权利要求和其等同物限定本发明的范围。