



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105193738 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201510600174. 6

(22) 申请日 2015. 09. 21

(71) 申请人 段民英

地址 518004 广东省深圳市罗湖区莲塘路  
350 号鹏兴花园二期 35 栋 904

(72) 发明人 段民英 刘武先

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种微晶纤维素丸芯的制备工艺

(57) 摘要

一种微晶纤维素丸芯的制备工艺, 涉及药用辅料, 其包括: 微晶纤维素滤饼经机械处理制成体积平均粒径为 100 微米以下, 干燥除去占微晶纤维素滤饼重量 30wt%~50wt% 的水分后, 将干燥后微晶纤维素滤饼加入挤出滚圆机进行滚圆, 滚圆后干燥、筛分制得微晶纤维素丸芯。本发明制备得到的微晶纤维素丸芯真球度高 (约为 1.1~1.3), 吸水率可调 (约为 0.5~1.3ml/g), 脆碎度为零, 机械强度超强 (水中 24h 不崩解); 同时本发明可制造不同粒径范围的微晶纤维素丸芯以满足客户的不同需求。

1. 一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于其包括:微晶纤维素滤饼经机械处理制成体积平均粒径为 100 微米以下,干燥除去占微晶纤维素滤饼重量 30wt%~50wt%的水分后,将干燥后微晶纤维素滤饼加入挤出滚圆机进行滚圆,滚圆后干燥、筛分制得微晶纤维素丸芯。

2. 如权利要求 1 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于所述机械处理采用混合搅拌机搅拌、剪切机剪切、球磨机研磨或采用高压均质机均质或这些机械处理的组合。

3. 如权利要求 2 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于所述机械处理为先剪切机剪切再高压均质机均质。

4. 如权利要求 1 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于微晶纤维素滤饼经机械处理后体积平均粒径在 75 微米以下。

5. 如权利要求 1 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于微晶纤维素滤饼经机械处理后体积平均粒径在 18 微米以下。

6. 如权利要求 1 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:将纸浆,在温度 100℃、压力 0.5Mpa 的 0.1mol/L 盐酸溶液中水解 60 分钟,过滤水洗后,得到固含量为 45wt%的滤饼,将该滤饼采用混合搅拌机搅拌 1 小时,干燥掉部分水分后将搅拌后的滤饼加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.5mm,将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用孔径为 500 μm 的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 400 μm 的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 400 到 500 μm 的微晶纤维素丸芯。

7. 如权利要求 1 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:将微晶纤维素滤饼,采用剪切机剪切 10 分钟,剪切 6 到 8 次,前 2 次剪切过程中剪切设备的出料口要控制在 12 毫米以下、后 4 到 6 次剪切设备的出料口控制在 24 毫米以下,剪切后干燥掉部分水分后将剪切后的滤饼加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.8mm,将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用孔径为 800 μm 的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 700 μm 的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 700 到 800 μm 的微晶纤维素丸芯。

8. 如权利要求 1 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:往搅拌后的微晶纤维素滤饼加入水,得到固含量为 25wt%的分散液,采用球磨机研磨 60 分钟,干燥掉部分水分后将研磨后的滤饼加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.3mm,将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用孔径为 300 μm 的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 200 μm 的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 200 到 300 μm 的微晶纤维素丸芯。

9. 如权利要求 1 所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:将微晶纤维素滤饼剪切后加入水,得到固含量为 10wt%的分散液,采用高压均质机均质 10 分钟,干燥掉部分水分后将均质后的滤饼加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.2mm,将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用孔径为 200 μm 的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 100 μm 的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 100 到 200 μm 的微晶纤维素丸芯。

10. 如权利要求 1~9 任一所述一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其特征就在于所述微晶纤维素滤饼的制备方法包括:在 99~135 摄氏度、0~0.6 兆帕下用 0.1mol/L 盐酸水解纸浆,水解 60 分钟,水解完成后过滤,用水洗涤滤饼,滤干;所述滤干的微晶纤维素滤饼含水量为 42wt%~62wt%。

## 一种微晶纤维素丸芯的制备工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药用辅料,具体涉及一种微晶纤维素丸芯的制备工艺。

### 背景技术

[0002] 随着国际辅料的发展,越来越多的药品新剂型展现在消费者眼前,同时国内制药企业在各项工艺及设备取得不断进步的前提下又对辅料的功能提出了很多新要求,微晶纤维素丸芯也是这样,已被广泛应用于缓控释胶囊、微丸压片、混悬剂等领域,因此丸芯的脆碎度,耐磨性,吸水率,真球度等指标成为广大用户关注的焦点,微晶纤维素丸芯主要用作肠溶微丸制剂和缓控释微丸制剂的芯料。

[0003] 缓释微丸是一种多单元给药剂型,由于其粒径小,在胃肠道中分布均匀,可减小局部刺激性,提高药物释放一致性,从而降低药物突释带来的不良反应;该剂型的加工灵活性高,适于后续压制成药丸片或装入胶囊。随着仪器设备、药用辅料以及制剂工艺的研究进步,缓释微丸以其独特的优点在制剂及临床应用上得到较大的发展。缓释微丸常用的制备方法是空白丸芯为内核,通过粉末层积或液相层积法制成含药微丸,包衣后达到缓释效果。文献对缓释包衣的报道较多,制备空白丸芯作为缓释微丸制备的第一步,其研究报道较少,而空白丸芯的粒径分布、圆整度、流动性及脆碎度等性质对缓释微丸制备技术及成品质量都有重要影响。

[0004] 中国专利申请 CN 102552035 公开一种物理混合法由微晶纤维素、淀粉制备药用辅料药用微丸丸芯的方法,方法步骤为:a、制成母核;b、投入到多功能流化床机中 50℃烘干,40~60 目筛网整粒;c、使母核变大;d、将物料投入到多功能流化床机,先设定进风温度为 40℃,待物料温度升至 25℃时调整进风温度至 70℃,待物料温度到达 50℃时降温,过 24~35 目筛网,制得药用辅料药用微丸丸芯。本发明的优点是:微晶纤维素物理滚圆,工艺简单,质量容易控制,黏合剂为纯化水,除淀粉外不引入其它物质,纤维素纯度高,显微镜下丸芯表面光滑度高。

[0005] 中国专利申请 CN 104548115 公开一种药用辅料微晶纤维素微丸丸芯及其制备方法,包含 50%~90%微晶纤维素 AvicelPH-105,2%~20%微晶纤维素 Avicel RC-581(含羧甲基纤维素钠),7%~35%粉状纤维素,将微晶纤维素 AvicelPH-105 作为原料,以微晶纤维素 Avicel RC-581 及粉状纤维素高压均质配置粘合剂,通过控制粘合剂的粘度有效保证微丸硬度和脆碎度。本发明最终采用离心制粒机制丸,该方法起母时间短,制得的微丸圆整度高,脆碎度低,避免了微丸的塌陷、表面粗糙等。

[0006] 目前药用微晶纤维素丸芯国外内已有生产,但目前已有的微晶纤维素丸芯的性能存在以下缺陷:如真球度低、表面光洁度和圆整度低而脆碎度高,同时很多企业为了提高微晶纤维素丸芯的脆碎度及表面光洁度,制备微晶纤维素丸芯是采用黏合剂如淀粉、羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素等半合成高分子物质,由于这些物质的存在会降低微晶纤维素丸芯中纤维素的纯度,里面相关杂质过多会对药物性质造成一定影响。

## 发明内容

[0007] 为了克服现有技术的缺陷同时满足客户的不同需求,本发明提供一种药用辅料微晶纤维素丸芯的制备工艺。

[0008] 一种微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:微晶纤维素滤饼经机械处理制成体积平均粒径为 100 微米以下,干燥除去占微晶纤维素滤饼重量 30wt%~50wt%的水分后,将干燥后微晶纤维素滤饼加入挤出滚圆机进行滚圆,滚圆后干燥、筛分制得微晶纤维素丸芯。

[0009] 所述微晶纤维素滤饼的制备方法包括:在 99~135 摄氏度、0~0.6 兆帕下用 0.1mol/L 盐酸水解纸浆,水解 60 分钟,水解完成后过滤,用水洗涤滤饼,滤干;所述滤干的微晶纤维素滤饼含水量可为 42wt%~62wt%。

[0010] 所述机械处理可采用混合搅拌机搅拌、剪切机剪切、球磨机研磨或采用高压均质机均质或这些机械处理的组合,在一些实施例中,所述机械处理为先剪切机剪切再高压均质机均质。

[0011] 微晶纤维素滤饼经机械处理后体积平均粒径在 100 微米以下,优选 75 微米以下,更优选 18 微米以下。

[0012] 本发明所制得的微晶纤维素丸芯的体积平均粒径在一些实施例中为 100 到 200 微米,在一个实施方案中为 200 到 300 微米,在另一个实施方案中为 300 到 400 微米,在又一个实施方案中为 400 到 500 微米,在一些实施例中为 500 到 600 微米,在一些实施例中为 600 到 700 微米,在某些实施例中为 700 到 800 微米。

[0013] 在一些实施例中,所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:将纸浆,在温度 100℃、压力 0.5Mpa 的 0.1mol/L 盐酸溶液中水解 60 分钟,过滤水洗后,得到固含量为 45wt%的微晶纤维素滤饼,将该滤饼采用混合搅拌机搅拌 1 小时,干燥掉部分水分后加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.5mm,将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用孔径为 500 μm 的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 400 μm 的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 400 到 500 μm 的微晶纤维素丸芯。

[0014] 在另一些实施例中,所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:将微晶纤维素滤饼,采用剪切机剪切 10 分钟,剪切 6 到 8 次,前 2 次剪切过程中剪切设备的出料口要控制在 12 毫米以下、后 4 到 6 次剪切设备的出料口控制在 24 毫米以下,剪切后干燥掉部分水分后将剪切后的滤饼加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.8mm,将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用孔径为 800 μm 的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 700 μm 的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 700 到 800 μm 的微晶纤维素丸芯。

[0015] 在又一个实施例中,所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:往搅拌后的微晶纤维素滤饼加入水,得到固含量为 25wt%的分散液,采用球磨机研磨 60 分钟,干燥掉部分水分后将研磨后的滤饼加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.3mm,将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用孔径为 300 μm 的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 200 μm 的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 200 到 300 μm 的微晶纤维素丸芯。

[0016] 在其他实施例中,所述微晶纤维素丸芯的制备工艺,其包括:将微晶纤维素滤饼剪切后加入水,得到固含量为 10wt%的分散液,采用高压均质机均质 10 分钟,干燥掉部分水分后将均质后的滤饼加入挤出滚圆机,孔板直径为 0.2mm。将滚圆后的丸芯用烘箱干燥,用

孔径为 200  $\mu\text{m}$  的筛网去除大颗粒,然后通过孔径为 100  $\mu\text{m}$  的筛网去除小颗粒,得到体积平均粒径为 100 到 200  $\mu\text{m}$  的微晶纤维素丸芯。

[0017] 与现有技术相比,本发明制备得到的微晶纤维素丸芯具有以下突出的优点:

[0018] 1、真球度高(约为 1.1 ~ 1.3):在上药过程中粒子间的粘连度小,提高包衣效率,降低包衣成本;

[0019] 2、脆碎度极低(为 0):在正常包衣过程中几乎不破碎,脆碎度为所有丸芯中最低;

[0020] 3、不溶解于水:不产生渗透压,不影响包衣层内药物的释放速率,也可用于中药制剂,可吸收中药流浸膏。

[0021] 4、微晶纤维素含量为 100%,无糖无淀粉等其他黏合剂:适用于糖尿病类药物等;

[0022] 5、吸水率可调(约为 0.5 ~ 1.3ml/g),机械强度超强(水中 24h 不崩解)的特点;

[0023] 6、应用范围广:小规格(0.15-0.212mm)适用于混悬剂,分散片,微丸压片等,物理和化学稳定性好:不影响药物的含量,与药物不产生配伍反应。

[0024] 同时本发明可制造不同粒径范围(100 ~ 800 微米)的微晶纤维素丸芯以满足客户的不同需求。

### 具体实施方式

[0025] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0026] 检测方法:

[0027] 体积平均粒径:

[0028] 仪器:马尔文激光粒度仪,型号:Mastersizer 2000,测定法:湿法,进样器:Scirocco 2000,搅拌器速度:2000rpm,分散介质:纯化水,遮光度:8% -20%。

[0029] 黏度(cp):

[0030] 仪器:Brookfield 旋转粘度计,型号:DV-II,浓度:2%(纯化水),转子:1号,转速:20rpm。

[0031] 崩解时限按药典 II 部(2010 版)标准测试;

[0032] 脆碎度:

[0033] 取 6.5g,按药典 II 部(2010 版)标准《片剂脆碎度检查法》测试

[0034] 吸水率:

[0035] 取 5g(按干品计),加水 20ml,放置 1 小时,过滤,用滤纸吸干表面水分,称重,重复 5 次取平均值。

[0036] 真球度:

[0037] 用 AM scope 光学显微镜拍照,像素为 2560 $\times$ 1800,采用 Scope photo 软件进行图像处理,测量丸芯的周长和面积,真球度计算公式为:真球度 = (周长)<sup>2</sup> / (4 $\pi$   $\times$  (面积)),测量 50 个丸芯取平均值。

[0038] 实施例 1

[0039] 将市售纸浆(购买自山东日照森博浆纸有限责任公司),在温度 100 $^{\circ}\text{C}$ 、压力 0.5Mpa 的 0.1mol/L 盐酸溶液中水解 60 分钟,过滤水洗后,得到固含量为 45wt% 的滤饼。将

该滤饼采用混合搅拌机 (RW 28 型, 由 IKA 制备) 搅拌 1 小时后, 得到体积平均粒径为 75 微米的微晶纤维素滤饼。干燥掉 30wt% 的水分后将搅拌后的滤饼加入挤出滚圆机 (Mini 250 型, 由深圳信宜特制备), 孔板直径为 0.5mm。将滚圆后的微晶纤维素丸芯用烘箱 60℃ 干燥 2 小时, 用孔径为 500 μm 的筛网去除大颗粒, 然后通过孔径为 400 μm 的筛网去除小颗粒, 得到体积平均粒径为 400 到 500 μm 的微晶纤维素丸芯, 其相关物理表征参数如表 1 所示。

[0040] 实施例 2

[0041] 将实施例 1 的滤饼, 采用剪切机 (FA 30 型, 由 FLUKO 制备) 剪切 10 分钟, 剪切 6 到 8 次, 前 2 次剪切过程中剪切设备的出料口要控制在 12 毫米以下、后 4 到 6 次剪切设备的出料口控制在 24 毫米以下。干燥掉 30% 水分后将剪切后的微晶纤维素滤饼加入挤出滚圆机 (Mini 250 型, 由深圳信宜特制备), 孔板直径为 0.8mm。将滚圆后的微晶纤维素丸芯用烘箱 60℃ 干燥 2 小时, 用孔径为 800 μm 的筛网去除大颗粒, 然后通过孔径为 700 μm 的筛网去除小颗粒, 得到体积平均粒径为 700 到 800 μm 的微晶纤维素丸芯, 其相关物理表征参数如表 1 所示。

[0042] 实施例 3

[0043] 将实施例 1 中搅拌后的滤饼加入水, 得到固含量为 25wt% 的分散液, 采用球磨机 (GTM 60 型, 由深圳雷通制备) 研磨 60 分钟。干燥掉 40wt% 水分后将研磨后的微晶纤维素滤饼加入挤出滚圆机 (Mini 250 型, 由深圳信宜特制备), 孔板直径为 0.3mm。将滚圆后的微晶纤维素丸芯用烘箱 60℃ 干燥 2 小时, 用孔径为 300 μm 的筛网去除大颗粒, 然后通过孔径为 200 μm 的筛网去除小颗粒, 得到体积平均粒径为 200 到 300 μm 的微晶纤维素丸芯, 其相关物理表征参数如表 1 所示。

[0044] 实施例 4

[0045] 将实施例 2 剪切后的滤饼加入水, 得到固含量为 10wt% 的分散液, 采用高压均质机 (APV-1000 型, 由 APV 制备) 均质 10 分钟。干燥掉 50wt% 部分水分后将均质后的滤饼加入挤出滚圆机 (Mini 250 型, 由深圳信宜特制备), 孔板直径为 0.2mm。将滚圆后的微晶纤维素丸芯用烘箱 60℃ 干燥 2 小时, 用孔径为 200 μm 的筛网去除大颗粒, 然后通过孔径为 100 μm 的筛网去除小颗粒, 得到体积平均粒径为 100 到 200 μm 的微晶纤维素丸芯, 其相关物理表征参数如表 1 所示。

[0046] 表 1

[0047]

表征参数	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
滤饼机械处理后粒径 ( $\mu\text{m}$ )	75	18	3	0.2
微晶纤维素丸芯体积平均 粒径 ( $\mu\text{m}$ )	460	755	242	158
脆碎度 (%)	0	0	0	0
吸水率 (ml/g)	0.9	1.1	1.0	0.7
真球度	1.2	1.1	1.1	1.1
崩解时限	24 小时不崩解	24 小时不崩解	24 小时不崩解	24 小时不崩解

[0048] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。