



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103393717 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 20

(21) 申请号 201310311027. 8

A61P 31/12(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 07. 23

(71) 申请人 何元龙

地址 250023 山东省济南市天桥区交校路 1
号

(72) 发明人 何元龙

(74) 专利代理机构 济南诚智商标专利事务所有
限公司 37105

代理人 韩百翠

(51) Int. Cl.

A61K 33/18(2006. 01)

A61K 47/40(2006. 01)

A61P 31/04(2006. 01)

A61P 31/10(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种高水溶性西地碘的低成本制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种高水溶性西地碘的低成本制备方法。本发明是将 β -环糊精制成不饱和溶液,将碘和碘化钾溶解于乙醇溶液中配制成碘溶液;其中碘溶液温度不超过 β -环糊精溶液温度;乙醇溶液的体积不超过 β -环糊精溶液体积的 30%;在搅拌下,将碘溶液缓慢加到 β -环糊精溶液中,在不断搅拌下自然冷却至室温;冷却后的包被物混悬液通过自然沉淀或离心后得到包被物;然后再将包被物在室温或低温条件下干燥至粉末状;然后将西地碘放置真空干燥容器内,100~200℃抽真空干燥后混匀即可;同时进行碘蒸汽回收。以上方法制备的西地碘有效碘含量在 16% 以上,20℃时 100ml 水中溶解度大于 0.2g,产品收率大于 95%,碘回收率 99% 以上。

1. 一种高水溶性西地碘的低成本制备方法,其特征是,包括以下步骤:

(1) 包被

β -环糊精溶液: β -环糊精加水在温度 20-80℃ 下配制成浓度为 0.01-0.18g/L 的不饱和溶液,保持该温度备用;

碘溶液:将碘和碘化钾在温度 20-80℃ 下溶解于 50-99% 的乙醇溶液中配制成碘溶液,保持该温度备用;其中碘与 β -环糊精的摩尔比为 1:1,碘与碘化钾的质量比为 1:0.005-0.20;碘溶液温度不超过 β -环糊精溶液温度;乙醇溶液的体积不超过 β -环糊精溶液体积的 30%;

在搅拌下,将碘溶液缓慢加到 β -环糊精溶液中,添加完毕后在不断搅拌下自然冷却至室温;冷却后的包被物混悬液通过自然沉淀或离心后得到包被物;

(2) 干燥:然后再将包被物在室温或低温条件下干燥至粉末状;

(3) 高温处理:将已经干燥成为粉末状的西地碘放置真空干燥容器内,100℃~200℃ 抽真空干燥至少 10 分钟后混合均匀;同时对抽出的空气进行碘蒸汽回收。

2. 如权利要求 1 所述的一种高水溶性西地碘的低成本制备方法,其特征是,所述步骤 (2) 采用室温下干燥:将包被物放置托盘或其他器具中,在室温下自然干燥至粉末。

3. 如权利要求 1 所述的一种高水溶性西地碘的低成本制备方法,其特征是,所述步骤 (2) 采用低温下干燥:将包被物置真空干燥机或冷冻真空干燥机内,抽真空低温或冷冻干燥至粉末。

一种高水溶性西地碘的低成本制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种高水溶性西地碘的低成本制备方法,属于制药技术领域。

背景技术

[0002] 西地碘作为一种碘的低成本包被制剂,具有碘含量高、稳定性好、成本低廉的特点,在临床医学中已经被开发 20 多年。同时,碘消毒剂是人类消费量极大、消毒效果独特的品种之一,能否将低成本的西地碘开发成消毒剂产品是许多科研工作者的梦想。但是,西地碘本身是一种难溶于水的物质,所以多年来该产品未被成功开发成消毒剂使用。

[0003] 国内外关于西地碘的专利很多,但是制备的西地碘都是非水溶性产品。只有本发明人在 2010 年获得的发明专利《高水溶性西地碘的制备方法》(ZL200810014514.7)是水溶性产品。上述专利的制备方法为:在不控制反应温度的情况下,利用饱和浓度的 β -环糊精和碘高浓度溶液快速混合,然后搅拌中自然冷却至 40℃ 以下,然后通过自然沉淀或离心得到西地碘,再通过烤箱烘干至粉末后粉碎过筛;也可使用喷雾干燥机热风温度为 100℃~200℃,物料出口温度为 100℃ 以下,将西地碘在喷雾干燥机中一次喷雾成干燥粉末即可。高温处理工艺直接使用烤箱 100℃ 以上后干烤一定时间后混合均匀。该专利通过一定工艺解决了西地碘的水溶性问题,也解决了西地碘应用于消毒的技术困难;为西地碘的开发做出了技术支持。以上方法制备的西地碘有效碘含量在 16% 以上, KI 含量小于 3%, 20℃ 时 100ml 水中溶解度大于 0.1g (即溶解后碘浓度大于 160mg/L), 碘回收率 90% 以上。但是,本发明人在后续研究中发现存在以下问题:

[0004] 1、包被率低,包被物中有碘结晶,使部分碘浪费

[0005] 由于包被时使用高浓度碘溶液,且碘溶液温度和环糊精温度没有严格控制要求,如果碘溶液温度高于环糊精溶液温度,包被时碘会因温度下降而析出结晶,这些碘结晶很难被包被,所以在西地碘干燥时发生升华,导致部分碘浪费。另外,如果环糊精使用饱和溶液,当碘溶液加到环糊精溶液中后,因为环糊精在乙醇溶液中溶解度远小于水中,所以环糊精也容易析出结晶,而导致包被率下降。

[0006] 2、部分 β -环糊精被碘破坏

[0007] 由于包被过程是使用的饱和 β -环糊精溶液及高浓度碘溶液,并且通常在高温情况下反应,所以高浓度的碘容易破坏 β -环糊精分子结构,使包被后环糊精收率降低。

[0008] 3、包被物烘干脱水工艺导致碘损失

[0009] 包被后的西地碘在室温以上、60℃ 以下烘干时约有 1%~3% 左右碘升华,造成碘损失。

[0010] 4、包被物高温处理工艺导致碘损失

[0011] 在经过和 100℃ 以上高温处理时,部分包被物中碘升华丢失,碘含量减失 1%~3%。

[0012] 5、高温处理后的部分包被物不稳定,产品质量差

[0013] 高温处理后,产品水溶性提高的同时,产品稳定性减低,在室温放置 180 天后,产品中碘含量减少约 2%~5% 后才能维持长期稳定,这也说明产品部分包被物稳定性稍差。

[0014] 6、水溶性仍然较低

[0015] 上述专利生产的高水溶性西地碘溶解性为：20℃时 100ml 水中溶解 0.1g（即溶解后碘浓度约 160mg/L）左右，更高浓度达不到。

[0016] 7、产品成本高

[0017] 以上问题直接导致上述专利最终制备的高水溶性产品总收率较低，大约 85%～90%，碘回收率 90%，并且放置 180 天后有效碘收率大约在 80% 左右，致使部分碘浪费，产品水溶性也不高，产品生产成本较高。

发明内容

[0018] 本发明的目的是克服现有技术的不足，提供一种高水溶性西地碘的低成本制备方法，该方法避免了包被工艺中的碘或环糊精的结晶析出，降低碘对环糊精的破坏，提高了包被率；降低干燥工艺过程碘的损失，并通过工艺改造提高包被物稳定性，增加产品水溶性，最终实现提高产品收率的目的。

[0019] 本发明的技术方案是：一种高水溶性西地碘的低成本制备方法，其特征是，包括以下步骤：

[0020] （1）包被

[0021] β -环糊精溶液： β -环糊精加水在温度 20-80℃ 下配制成浓度为 0.01-0.18g/L 的不饱和溶液，保持该温度备用；

[0022] 碘溶液：将碘和碘化钾在温度 20-80℃ 下溶解于 50-99% 的乙醇溶液中配制成碘溶液，保持该温度备用；其中碘与 β -环糊精的摩尔比为 1:1（即二者的质量比为 253.8:1135），碘与碘化钾的质量比为 1:0.005-0.20；碘溶液温度不超过 β -环糊精溶液温度；乙醇溶液的体积不超过 β -环糊精溶液体积的 30%；

[0023] 在搅拌下，将碘溶液缓慢加到 β -环糊精溶液中，添加完毕后在不断搅拌下自然冷却至室温；冷却后的包被物混悬液通过自然沉淀或离心后得到包被物；

[0024] （2）干燥：然后再将包被物在室温或低温条件下干燥至粉末状即可；

[0025] （3）高温处理：将已经干燥成为粉末状的西地碘放置真空干燥容器（真空干燥箱或者减压干燥设备）内，100℃～200℃ 抽真空干燥至少 10 分钟后混合均匀即可；同时对抽出的空气进行碘蒸汽回收。

[0026] 所述步骤（2）的干燥方法具体为：①自然干燥法：将包被物放置托盘或其他器具中，在室温下自然干燥至粉末即可；②低温干燥法：将包被物置真空干燥机或冷冻真空干燥机内，抽真空低温或冷冻干燥至粉末。

[0027] 以上方法制备的西地碘有效碘含量在 16% 以上，20℃ 时 100ml 水中溶解度大于 0.2g（即溶解后碘浓度大于 320mg/L），产品收率大于 95%，碘回收率 99% 以上。

[0028] 在本发明中，碘的溶解使用的乙醇用量不超过 β -环糊精溶液的 30%，这确保环 β -环糊精在 30% 以下乙醇溶液中具有较高溶解性；同时控制反应温度不超过 80℃，保障 β -环糊精在碘溶液存在时具有较低的水解常数，可减少碘对环糊精的破坏；碘溶液温度等于或低于环糊精溶液温度也可降低碘结晶的析出，保证包被的正常进行； β -环糊精溶液为不饱和溶液，防止在包被中因乙醇的加入而导致 β -环糊精溶解度降低而析出。西地碘干燥工艺改用室温或低温条件干燥，此法降低了西地碘干燥温度，对产品中包被不紧密

的西地碘没有破坏作用,可以保障西地碘的稳定。高温处理采用真空高温处理,真空状态下高温可以加快不稳定的西地碘中碘升华而被收回,而对稳定的西地碘没有影响,同时增加西地碘的水溶性,产品回收率及碘回收率都得到提高。

[0029] 本发明技术方案带来的有益效果:

[0030] 1、提高了西地碘包被率,使包被率达到98%以上。反应温度控制在80℃以下,可以有效降低碘对 β -环糊精的破坏;控制乙醇浓度不超过环糊精体积30%,可以保障环糊精的高溶解度,防止碘溶液加入降低环糊精溶解度;碘溶液控制低温可防止碘不析出结晶,保障包被的进行。

[0031] 2、西地碘室温或低温干燥可减少对不稳定西地碘的破坏,减少碘的损失,将干燥工艺碘损失率降低到1%以内。

[0032] 3、产品收率提高到95%以上。高温处理改用真空状态下进行后,经过真空高温处理后的产品是包被稳定的西地碘,所以在存放过程中碘减矢少,减矢量1%以内,提高了产品收率。

[0033] 4、碘回收率99%以上。由于采用80℃以下反应、常温干燥以及碘回收工艺,整个工艺中碘回收率大幅提高,碘总回收率99%以上。

[0034] 5、产品成本降低。由于提高了产品收率和降低了碘损失,产品成本得到降低,此工艺生产成本比原工艺成本低15%以上。

[0035] 6、产品水溶性得到进一步提高。由于采用真空高温处理,处理时间可以适当延长,所以产品高温处理后水溶性又增大近一倍。

具体实施方式

[0036] 实例一:

[0037] 称取 β -环糊精150g,添加到有1000ml水的玻璃反应釜中,搅拌加热至78℃溶解完全后,保持温度备用。称取碘33.5g、碘化钾5g,添加到260ml90%乙醇溶液中,加热到75℃全部溶解。然后在搅拌下,将碘溶液缓慢添加到 β -环糊精溶液中,并在不断搅拌下使反应釜自然冷却至室温。将反应液通过转速为5000rpm的连续高速离心机分离出西地碘,然后将沉淀物置搪瓷盘中,室温中自然干燥至粉末即可。将西地碘粉末置真空干燥器内,干燥器抽气口连接至真空瓶底部,瓶中盛放环糊精或聚维酮碘溶液用以回收碘蒸汽,抽真空并将温度升到150℃后维持20分钟即得高水溶性西地碘。

[0038] 实例二:

[0039] 称取 β -环糊精100kg,添加到有1200kg水的搪瓷反应釜中,搅拌加热至70℃溶解完全后,保持温度备用。称取碘22.4kg、碘化钾4kg,添加到300L95%乙醇溶液中,加热到70℃全部溶解。在搅拌下,将碘溶液缓慢加到 β -环糊精溶液中,并在不断搅拌下使反应釜自然冷却至室温。然后将反应液倒到不锈钢储液罐中室温静置存放24h使西地碘自然沉淀后,将上清液去除;将沉淀物放入适当容器中室温下自然干燥至粉末。将西地碘粉末防止到耙式真空干燥机中,抽气口连接碘蒸汽回收装置,抽真空并加热到130℃后维持40分钟即可。

[0040] 实例三:

[0041] 称取 β -环糊精360g,添加到有2500ml水的玻璃反应釜中,搅拌加热至80℃溶解

完全后,保持温度备用。称取碘 80.5g、碘化钾 10g,添加到 600ml85% 乙醇溶液中,加热到 80℃全部溶解。在搅拌下,将碘溶液缓慢加到 β -环糊精饱和溶液中,并在不断搅拌下使反应釜自然冷却至室温;将反应液自然沉淀后去上清即可。将沉淀物置冷冻真空干燥机中低温真空干燥至粉末。将西地碘粉末置真空干燥器内,干燥器抽气口连接碘蒸汽回收装置,抽真空并将温度升到 120℃后维持 60 分钟即得高水溶性西地碘。