



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104800187 B

(45)授权公告日 2017.07.14

(21)申请号 201510191507.4

A61P 19/10(2006.01)

(22)申请日 2015.04.22

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104800187 A

CN 102939078 A,2013.02.20,

KR 110-0438254 B1,2004.06.22,

WO 2006/019591 A1,2006.02.23,

(43)申请公布日 2015.07.29

CN 1371281 A,2002.09.25,

(73)专利权人 青岛正大海尔制药有限公司

US 2007/0093459 A1,2007.04.26,

地址 266000 山东省青岛市经济技术开发

李亚冰,等.充液胶囊处方筛选研究进展.

区团结路3601号

《医药导报》.2011,第30卷(第7期),第915-918
页,尤其是第916页右栏第3段.

(72)发明人 王明刚 陈阳生 任莉 孙桂玉

刘晓霞 翟翠云 汪泓

黄敏,等.软胶囊剂稳定性研究进展.《中国
医药工业杂志》.2000,第31卷(第3期),第137-
140页,尤其是第139页左栏最后一段至右栏第一
段.

(51)Int.Cl.

A61K 9/48(2006.01)

A61K 31/593(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 3/14(2006.01)

A61P 3/12(2006.01)

审查员 夏宇祥

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

一种阿法骨化醇软胶囊及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种阿法骨化醇软胶囊及其制备方法。所述软胶囊的内容物由重量份如下的各组分制备而成：阿法骨化醇35~50份、甘油15~20份、聚乙二醇4000 20~40份、聚乙二醇6000 10~20份、促进剂10~20份、增稠剂45~57份、抗氧化剂30~60份。本发明提高了活性成分在制剂中的含量，降低了药物的服用量；通过加入特定的成分甘油、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000，有效提高了所述软胶囊的稳定性和生物利用度；成功地改变了现有的阿法骨化醇制剂的剂型，使阿法骨化醇更好地被患者服用吸收。

1. 一种阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述软胶囊的内容物由重量份如下的各组分制备而成:

阿法骨化醇	35~50份
甘油	15~20份
聚乙二醇4000	20~40份
聚乙二醇6000	10~20份
促进剂	10~20份
增稠剂	45~57份
抗氧化剂	30~60份,

所述促进剂选自十二烷基硫酸钠、丙二醇、月桂醇硫酸钠、蓖麻油和薄荷醇中的一种或几种。

2. 根据权利要求1所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述软胶囊的内容物由重量份如下的各组分制备而成:

阿法骨化醇	40~45份
甘油	17~20份
聚乙二醇4000	25~38份
聚乙二醇6000	13~18份
促进剂	13~17份
增稠剂	48~54份
抗氧化剂	34~50份。

3. 根据权利要求2所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述软胶囊的内容物由重量份如下的各组分制备而成:

阿法骨化醇	43份
甘油	19份
聚乙二醇4000	29份
聚乙二醇6000	16份
促进剂	15份
增稠剂	51份
抗氧化剂	46份。

4. 根据权利要求1所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述促进剂为重量比为7:6~10的十二烷基硫酸钠和薄荷醇。

5. 根据权利要求4所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述促进剂为优选重量比为7:8的十二烷基硫酸钠和薄荷醇。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述增稠剂选自羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、黄原胶、 β -环状糊精和羧甲基淀粉钠中的一种或几种。

7. 根据权利要求6所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述增稠剂为重量比7:5~11的羧甲基纤维素钠和海藻酸钠。

8. 根据权利要求7所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述增稠剂为优选重量比为7:10的羧甲基纤维素钠和海藻酸钠。

9. 根据权利要求1至3中任一项所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述抗氧剂选自2,6-二叔丁基对甲酚、无水亚硫酸钠、没食子酸、山梨酸钠和生育酚中的一种或几种。

10. 根据权利要求9所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述抗氧剂为重量比为1:1~1.5的没食子酸和生育酚。

11. 根据权利要求10所述的阿法骨化醇软胶囊,其特征在于:所述抗氧剂为优选重量比为1:1.3的没食子酸和生育酚。

12. 权利要求1至9中任一项所述的阿法骨化醇软胶囊的制备方法,其特征在于:包括以下各步骤:

1) 将阿法骨化醇、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000分别过100~140目筛,混合均匀,得粉料备用;

2) 将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合,在55~65℃搅拌、溶解得基质;

3) 将步骤1)的粉料与步骤2)的基质混合,在75~85℃下混合、搅拌、溶解,搅拌0.5~1.5h得到均一的内容物;

4) 将内容物放入储液槽,利用旋转压法、使用自动旋转轧囊机制备软胶囊,然后洗丸、干燥、包装即得所述阿法骨化醇软胶囊。

一种阿法骨化醇软胶囊及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,具体涉及一种阿法骨化醇软胶囊及其制备方法。

背景技术

[0002] 阿法骨化醇在人体内起调节钙、磷的平衡作用,并能增加钙和磷在肠道的吸收,降低血浆中甲状旁腺激素水平,以及改善妇女绝经和使用激素类药物引起骨质疏松。适用于骨质疏松症及各种原因造成的佝偻病、骨软化症。

[0003] 现有的阿法骨化醇口服制剂存在崩解溶出效果差、生物利用度低的缺陷,影响其在临床上的治疗效果,有待改进。并且当长期大剂量服用阿法骨化醇或患有肾损害的患者可能出现恶心、头昏、便秘、厌食、呕吐、腹痛等高血钙征象。阿法骨化醇软胶囊在现有技术中没有报道,原因是其生物利用度低,不能长期稳定存在。

发明内容

[0004] 本发明要解决的技术问题是克服现有的缺陷,提供了一种生物利用度高、稳定的阿法骨化醇软胶囊,以及该软胶囊的制备方法。

[0005] 本发明的一个目的是提供一种阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量份如下的各组分制备而成:

[0006]	阿法骨化醇	35~50份
[0007]	甘油	15~20份
[0008]	聚乙二醇4000	20~40份
[0009]	聚乙二醇6000	10~20份
[0010]	促进剂	10~20份
[0011]	增稠剂	45~57份
[0012]	抗氧化剂	30~60份。

[0013] 作为优选地方案,所述的阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量份如下的各组分制备而成:

[0014]	阿法骨化醇	40~45份
[0015]	甘油	17~20份
[0016]	聚乙二醇4000	25~38份
[0017]	聚乙二醇6000	13~18份
[0018]	促进剂	13~17份
[0019]	增稠剂	48~54份
[0020]	抗氧化剂	34~50份。

[0021] 作为更优选地方案,所述的阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量份如下的各组分制备而成:

[0022]	阿法骨化醇	43份
--------	-------	-----

[0023]	甘油	19份
[0024]	聚乙二醇4000	29份
[0025]	聚乙二醇6000	16份
[0026]	促进剂	15份
[0027]	增稠剂	51份
[0028]	抗氧化剂	46份。

[0029] 本发明的阿法骨化醇软胶囊中,加入甘油、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000可有效提供所述软胶囊的稳定和生物利用度。

[0030] 进一步地,所述促进剂选自十二烷基硫酸钠、丙二醇、月桂醇硫酸钠、蓖麻油和薄荷醇中的一种或几种。

[0031] 作为优选地,所述促进剂为重量比为7:6~10的十二烷基硫酸钠和薄荷醇。更优选地,所述促进剂为重量比为7:8的十二烷基硫酸钠和薄荷醇,此时,所述促进剂使活性成分阿法骨化醇与各种助剂的相容性最好、所述软胶囊最稳定,并可使活性成分的吸收效果最好,生物利用度最高。

[0032] 进一步地,所述增稠剂选自羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、黄原胶、 β -环状糊精和羧甲基淀粉钠中的一种或几种。

[0033] 作为优选地,所述增稠剂为重量比7:5~11的羧甲基纤维素钠和海藻酸钠,更有选地,所述增稠剂为重量比7:10的羧甲基纤维素钠和海藻酸钠,此时,本发明所述软胶囊最稳定,粘稠度最好,活性成分的吸收效果最好,生物利用度最高。

[0034] 进一步地,所述抗氧化剂选自2,6-二叔丁基对甲酚、无水亚硫酸钠、没食子酸、山梨酸钠和生育酚中的一种或几种。

[0035] 作为优选地,所述抗氧化剂为重量比为1:1~1.5的没食子酸和生育酚。更优选地,所述抗氧化剂为重量比为1:1.3的没食子酸和生育酚,此时,本发明所述软胶囊的稳定性最好,不容易被氧化。

[0036] 本发明的另一个目的是提供所述的阿法骨化醇软胶囊的制备方法,包括以下各步骤:

[0037] 1)将阿法骨化醇、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000分别过100~140目筛,混合均匀,得粉料备用;

[0038] 2)将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧化剂混合,在55~65℃搅拌、溶解得基质;

[0039] 3)将步骤1)的粉料与步骤2)的基质混合,在75~85℃下混合、搅拌、溶解,搅拌0.5~1.5h得到均一的内容物;

[0040] 4)将内容物放入储液槽,利用旋转压法、使用自动旋转轧囊机制备软胶囊,然后洗丸、干燥、包装即得所述阿法骨化醇软胶囊。

[0041] 作为优选的方案,所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法,包括以下各步骤:

[0042] 1)将阿法骨化醇、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000分别过120目筛,混合均匀,得粉料备用;

[0043] 2)将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧化剂混合,在60℃搅拌、溶解得基质;

[0044] 3)将步骤1)的粉料与步骤2)的基质混合,在80℃下混合、搅拌、溶解,搅拌1h得到均一的内容物;

[0045] 4)将内容物放入储液槽,利用旋转压法、使用自动旋转轧囊机制备软胶囊,然后洗丸、干燥、包装即得所述阿法骨化醇软胶囊。

[0046] 本发明中所述阿法骨化醇软胶囊的囊材,可选择现有已知的囊材,只要能够实现本发明所述内容物的软胶囊压制过程制备得到软胶囊即可。

[0047] 本发明的有益效果:

[0048] 1、本发明提高了活性成分在制剂中的含量,降低了药物的服用量;

[0049] 2、通过加入特定的成分甘油、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000,有效提高了所述软胶囊的稳定性和生物利用度;

[0050] 3、成功地改变了现有的阿法骨化醇制剂的剂型,使阿法骨化醇能够更好地被患者服用吸收。

具体实施方式

[0051] 以下对本发明的优选实施例进行说明,应当理解,此处所描述的优选实施例仅用于说明和解释本发明,并不用于限定本发明。

[0052] 实施例1:阿法骨化醇软胶囊

[0053] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量如下的各组分制备而成:

[0054] 阿法骨化醇 43mg

[0055] 甘油 19mg

[0056] 聚乙二醇4000 29mg

[0057] 聚乙二醇6000 16mg

[0058] 十二烷基硫酸钠 7mg

[0059] 薄荷醇 8mg

[0060] 羧甲基纤维素钠 21mg

[0061] 海藻酸钠 30mg

[0062] 没食子酸 20mg

[0063] 生育酚 26mg。

[0064] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法,包括以下各步骤:

[0065] 1)将阿法骨化醇、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000分别过120目筛,混合均匀,得粉料备用;

[0066] 2)将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合,在60℃搅拌、溶解得基质;

[0067] 3)将步骤1)的粉料与步骤2)的基质混合,在80℃下混合、搅拌、溶解,搅拌1h得到均一的内容物;

[0068] 4)将内容物放入储液槽,利用旋转压法、使用自动旋转轧囊机制备软胶囊,然后洗丸、干燥、包装即得所述阿法骨化醇软胶囊;洗丸、干燥时,压制成的软胶囊置冷风中定型,温度为18℃,湿度为50%;定型后经洗丸,温度为28℃,湿度为50%,置干燥间,温度为40℃,湿度为50%干燥,即得。

[0069] 实施例2:阿法骨化醇软胶囊

[0070] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量如下的各组分制备

而成：

[0071]	阿法骨化醇	40mg
[0072]	甘油	17mg
[0073]	聚乙二醇4000	25mg
[0074]	聚乙二醇6000	13mg
[0075]	十二烷基硫酸钠	7mg
[0076]	薄荷醇	6mg
[0077]	羧甲基纤维素钠	28mg
[0078]	海藻酸钠	20mg
[0079]	没食子酸	17mg
[0080]	生育酚	17mg。

[0081] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法,包括以下各步骤:

[0082] 1)将阿法骨化醇、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000分别过100目筛,混合均匀,得粉料备用;

[0083] 2)将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合,在65℃搅拌、溶解得基质;

[0084] 3)将步骤1)的粉料与步骤2)的基质混合,在85℃下混合、搅拌、溶解,搅拌1.5h得到均一的内容物;

[0085] 4)将内容物放入储液槽,利用旋转压法、使用自动旋转轧囊机制备软胶囊,然后洗丸、干燥、包装即得所述阿法骨化醇软胶囊;洗丸、干燥时,压制成的软胶囊置冷风中定型,温度为18℃,湿度为50%;定型后经洗丸,温度为28℃,湿度为50%,置干燥间,温度为40℃,湿度为50%干燥,即得。。

[0086] 实施例3:阿法骨化醇软胶囊

[0087] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量如下的各组分制备而成:

[0088]	阿法骨化醇	45mg
[0089]	甘油	20mg
[0090]	聚乙二醇4000	38mg
[0091]	聚乙二醇6000	18mg
[0092]	十二烷基硫酸钠	7mg
[0093]	薄荷醇	10mg
[0094]	羧甲基纤维素钠	21mg
[0095]	海藻酸钠	33mg
[0096]	没食子酸	20mg
[0097]	生育酚	30mg。

[0098] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法,包括以下各步骤:

[0099] 1)将阿法骨化醇、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000分别过140目筛,混合均匀,得粉料备用;

[0100] 2)将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合,在55℃搅拌、溶解得基质;

[0101] 3)将步骤1)的粉料与步骤2)的基质混合,在75℃下混合、搅拌、溶解,搅拌0.5h得

到均一的内容物；

[0102] 4)将内容物放入储液槽,利用旋转压法、使用自动旋转轧囊机制备软胶囊,然后洗丸、干燥、包装即得所述阿法骨化醇软胶囊;洗丸、干燥时,压制成的软胶囊置冷风中定型,温度为18℃,湿度为50%;定型后经洗丸,温度为28℃,湿度为50%,置干燥间,温度为40℃,湿度为50%干燥,即得。。

[0103] 实施例4:阿法骨化醇软胶囊

[0104] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量如下的各组分制备而成:

[0105] 阿法骨化醇 35mg

[0106] 甘油 15mg

[0107] 聚乙二醇4000 20mg

[0108] 聚乙二醇6000 45mg

[0109] 丙二醇 10mg

[0110] 黄原胶 10mg

[0111] 2,6-二叔丁基对甲酚 30mg。

[0112] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

[0113] 实施例5:阿法骨化醇软胶囊

[0114] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量如下的各组分制备而成:

[0115] 阿法骨化醇 50mg

[0116] 甘油 20mg

[0117] 聚乙二醇4000 40mg

[0118] 聚乙二醇6000 20mg

[0119] 月桂醇硫酸钠 10mg

[0120] 蓖麻油 10mg

[0121] β-环状糊精 27mg

[0122] 羧甲基淀粉钠 30mg

[0123] 无水亚硫酸钠 30mg

[0124] 山梨酸钠 30mg。

[0125] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

[0126] 对照例1:阿法骨化醇软胶囊

[0127] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量如下的各组分制备而成:

[0128] 阿法骨化醇 43mg

[0129] 十二烷基硫酸钠 7mg

[0130] 薄荷醇 8mg

[0131] 羧甲基纤维素钠 21mg

[0132] 海藻酸钠 30mg

[0133] 没食子酸 20mg

[0134] 生育酚 23mg。

[0135] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

[0136] 对照例2:阿法骨化醇软胶囊

[0137] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊,所述软胶囊的内容物由重量如下的各组分制备而成:

[0138] 阿法骨化醇 43mg

[0139] 甘油 19mg

[0140] 聚乙二醇4000 29mg

[0141] 聚乙二醇6000 16mg

[0142] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

[0143] 实验例1:稳定性试验

[0144] 1.1试验样品:样品1-5为本发明实施例1-5制备的阿法骨化醇软胶囊;对照品1-2为对照例1-2制备的阿法骨化醇软胶囊;对照品3为CN103110606中实施例1的阿法骨化醇胶囊。

[0145] 1.2试验方法:室温下、相对湿度65%下放置24个月,分别于0、4、8、12和24个月时取样采用HPLC,利用内标法进行含量测定(测得量与标示量的百分比)。

[0146] 1.3试验条件:紫外吸收检测器检测波长265nm;硅胶为填充剂,理论塔板数按阿法骨化醇峰计算应不低于2000;流动相:乙酸乙酯 石油醚(60~90℃) 三氯甲烷=42 44 14;柱温:室温。

[0147] 1.4阿法骨化醇含量测定试验结果见表1。

[0148] 表1阿法骨化醇含量测定试验结果(%)

[0149]

	0个月	4个月	8个月	12个月	24个月
样品1	100.0	99.5	98.3	96.4	95.5
样品2	100.1	99.1	97.6	96.0	95.1
样品3	99.9	98.9	97.2	95.6	94.9
样品4	99.8	98.8	96.5	95.1	93.1
样品5	100.1	99.2	96.8	95.8	93.9
对照品1	100.0	93.5	90.1	86.3	76.9
对照品2	100.1	96.5	92.1	90.2	86.5
对照品3	100.1	92.2	90.0	83.2	73.3

[0150] 根据表1可知,与对照品1-3相比,本发明实施例1-5所制备的阿法骨化醇软胶囊表现出及其优异的稳定性,其中实施例1制备的阿法骨化醇软胶囊最稳定。

[0151] 实验例2:生物利用度试验

[0152] 2.1试验样品:同实验例1。

[0153] 2.2试验方法:分别对8只比格犬(均为雄性)进行口服给药,对它们分别喂以样品1-5、对照品1-3的制剂,剂量均为15.0 μ g/只(以阿法骨化醇计)。每次给药的间隔时间为7天。给药3次后,在不同时间下采集血样,并进行阿法骨化醇最大血液浓度(C_{max})与生物利用度(AUC₀₋₄₈)的计算。采集时间点为0、0.5、1、2、4、6、8、12、24、32、48h。

[0154] 2.3试验结果

[0155] 对8只比格犬给药后测定48h内所得的平均结果,见表2。

[0156] 表2、生物利用度比较(15.0 μ g,给药3次)

	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₄₈
样品 1	1.59 \pm 0.21	17.9 \pm 2.18
样品 2	1.50 \pm 0.14	17.1 \pm 1.55
样品 3	1.51 \pm 0.24	16.9 \pm 1.82
[0157] 样品 4	1.43 \pm 0.28	14.3 \pm 1.65
样品 5	1.38 \pm 0.22	13.8 \pm 1.22
对照品 1	0.78 \pm 0.19	8.34 \pm 1.35
对照品 2	1.12 \pm 0.29	12.8 \pm 2.11
对照品 3	1.23 \pm 0.11	12.3 \pm 1.22

[0158] 根据表2可知,与对照品1-3相比,服用本发明实施例1-5制备得到的阿法骨化醇软胶囊的阿法骨化醇血液浓度均较大、生物利用度均优异;其中,服用实施例1制备得到的阿法骨化醇软胶囊的阿法骨化醇血液浓度最大、生物利用度最高。

[0159] 最后应说明的是: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,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换。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。