（19）中华人民共和国国家知识产权局

（12）发明专利申请

（10）申请公布号 CN 102416006 A
（43）申请公布日 2012.04.18

（21）申请号 201110398333.0
（22）申请日 2011.12.05

（71）申请人 上海朝晖药业有限公司
   地址 201908 上海市宝山区抚远路2151号

（72）发明人 王燕 包玉林

（74）专利代理机构 上海新天专利代理有限公司
   代理人 王巍

（51）Int.Cl.
   A61K 9/48 (2006.01)
   A61K 31/185 (2006.01)
   A61K 47/36 (2006.01)
   A61P 9/10 (2006.01)
   A61P 9/14 (2006.01)

（54）发明名称
一种羟苯磺酸钙胶囊及其制备方法

（57）摘要
本发明提供了一种羟苯磺酸钙胶囊。所述羟苯磺酸钙胶囊的填充物由下列重量配比的成分组成，羟苯磺酸钙一水合物521.5g，羧甲基淀粉钠47g，硬脂酸镁1-2g，95%乙醇20-40g。通过将羟苯磺酸钙一水合物，羧甲基淀粉钠，硬脂酸镁分别过筛、干燥、制粒，混合和压片等步骤制备得到。经检测，采用本发明制备方法得到的羟苯磺酸钙胶囊，在有关物质、重量差异、溶出度等方面均符合中国药典2010年版的要求，确保了产品的质量。本发明方法简单，不增加新的成本，宜于规模化生产，有较大的应用价值。
1. 一种羟苯磺酸钙胶囊制备方法，其特征在于，所述羟苯磺酸钙胶囊的填充物由下列重量配比的成分组成：
   羟苯磺酸钙一水合物 521.5g
   羧甲基淀粉钠 4-7g
   硬脂酸镁 1-2g
   95%乙醇 20-40g

2. 一种如权利要求 1 所述的羟苯磺酸钙胶囊制备方法，其特征在于，所述羟苯磺酸钙胶囊的填充物由下列重量配比的成分组成：
   羟苯磺酸钙一水合物 521.5g
   羧甲基淀粉钠 4-7g
   硬脂酸镁 1-2g
   95%乙醇 20-40g

所述制备方法包括下列步骤：
(1) 羟苯磺酸钙一水合物 40-80 目过筛，备用；
(2) 硬脂酸镁 100 目过筛，羧甲基淀粉钠 100 目过筛，备用；
(3) 将步骤 (1) 过筛的羟苯磺酸钙一水合物投入湿法制粒机，低速 120 转 / 分搅拌 1min，加入 95%乙醇制粒，低速搅拌 3min；
(4) 将步骤 (3) 制得颗粒 60 ～ 65℃烘焙干燥 1-2 小时；
(5) 干燥后颗粒通过摇摆机用 18 目镍锌硬网整粒；
(6) 将步骤 (5) 所得颗粒加入混合机中混合，同时加入步骤 (2) 羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁混合，转数 50 转，混合时间 12-15 分钟；
(7) 将步骤 (6) 制得的混合物充填胶囊，即得羟苯磺酸钙胶囊。

3. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (1) 羟苯磺酸钙一水合物为 40 目过筛。

4. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (1) 羟苯磺酸钙一水合物为 60 目过筛。

5. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (1) 羟苯磺酸钙一水合物为 80 目过筛。

6. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (4) 的干燥时间为 1.5 小时。

7. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (4) 的干燥时间为 2.0 小时。

8. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (6) 的混合时间为 12 分钟。

9. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (6) 的混合时间为 13 分钟。

10. 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于，所述步骤 (6) 的混合时间为 15 分钟。
说明 书

一种羟苯磺酸钙胶囊及其制备方法

技术领域：
[0001] 本发明涉及药物制剂，具体涉及药物及其制备方法，尤其涉及羟苯磺酸钙胶囊及其制备方法。

背景技术：
[0002] 羟苯磺酸钙胶囊为改善微循环用药，通过调节血管壁的生理功能，减少阻力，降低血浆粘稠度和血小板的聚集性，从而防止血栓形成。它能提高红细胞柔性，间接增加淋巴的引流而减轻水肿。另外，还可抑制血管活性物质（组胺、5-羟色胺、缓激肽、透明质酸酶、前列腺素）对血管引起的高通透作用，改善基底胶原的生物合成。本品临床上涉及多个治疗领域，可用于预防和治疗由微血管循环障碍引起的多种疾病，特别是糖尿病性视网膜病变（DR）及糖尿病性肾病（DN）。同时，还可用于静脉曲张综合症、与微循环障碍伴发静脉功能不全的治疗以及静脉剥离和静脉硬化法的辅助治疗。目前在国内上市销售的羟苯磺酸钙制剂有胶囊剂、普通片剂、分散片等，其中胶囊剂在市场销售最广。

[0003] 现有的羟苯磺酸钙胶囊的制备方法如下：

[0004] 一、配方
[0005] 每 1000 粒

<table>
<thead>
<tr>
<th>成分</th>
<th>重量</th>
<th>详细</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>羟苯磺酸钙一水合物</td>
<td>521.5g</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>羧甲基淀粉钠</td>
<td>20g-40g</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>山榆酸甘油酯</td>
<td>2.5g-5g</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>95%乙醇</td>
<td>35g</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

[0006] 二、制备方法
[0007] 1. 原辅料分别粉碎过 100 目筛。
[0008] 2. 取羟苯磺酸钙一水合物、羧甲基淀粉钠、山榆酸甘油酯。
[0009] 3. 将羟苯磺酸钙一水合物投入高速湿法制粒机低温搅拌 1min，加入 95%乙醇制粒，低温搅拌（120 转/分）3min。
[0010] 4. 在 60～65℃通风干燥，16 目筛整粒。
[0011] 5. 加入羧甲基淀粉钠、山榆酸甘油酯，混合 50 转（15 分钟），取样测定中间体的含量和水分。
[0012] 6. 依据中间体含量测定结果，按每粒胶囊含羟苯磺酸钙 0.5g 计算胶囊装量。
[0013] 7. 胶囊充填，测定溶出度。
[0014] 由于羟苯磺酸钙胶囊被收载于中国国家 2010 年版药典，增加了有关物质检查项，现有工艺制得的产品，其有关物质不符合要求。

发明内容：
[0015] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处，改进羟苯磺酸钙胶囊的制备
方法，使有关物质符合标准规定，同时使重量差异、溶出度等其他各项技术质量指标也符合标准规定。

【0016】本发明提供了一种羟苯磺酸钙胶囊。所述羟苯磺酸钙胶囊的填充物由下列重量配比的成分组成：

羟苯磺酸钙一水合物 521.5g
羧甲基淀粉钠 4~7g
硬脂酸镁 1~2g
95%乙醇 20~40g

【0018】本发明另一目的是提供了所述一种羟苯磺酸钙胶囊的制备方法。
【0019】一、配方（每1000粒）

羟苯磺酸钙一水合物 521.5g
羧甲基淀粉钠 4~7g
硬脂酸镁 1~2g
95%乙醇 20~40g

【0021】二、制备方法
【0022】（1）羟苯磺酸钙一水合物40~80目过筛，备用；
【0023】（2）硬脂酸镁100目过筛，羧甲基淀粉钠100目过筛，备用；
【0024】（3）将步骤（1）过筛的羟苯磺酸钙一水合物投入湿法制粒机，低速（120转/分）搅拌1min，加入95%乙醇制粒，低速搅拌3min；
【0025】（4）将步骤（3）制得的颗粒60~65℃烘箱干燥1~2小时；
【0026】（5）干燥后颗粒通过摇摆机用18目镍锌硬网整粒；
【0027】（6）将步骤（5）所得颗粒加入混合机中混合，同时加入步骤（2）羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁混合，转数50转，混合时间12~15分钟；
【0028】（7）将步骤（6）制得的混合物填充胶囊，即得羟苯磺酸钙胶囊。
【0029】本发明方法中，步骤（1）优选羟苯磺酸钙一水合物为80目过筛，更优选为60目过筛，最优选为40目过筛。
【0030】所述步骤（4）的干燥时间优选为2.0小时，更优选为1.5小时。
【0031】所述步骤（6）的混合时间优选为12分钟，更优选为13分钟，最优选为15分钟。
【0032】经检测，采用本发明制备方法得到的羟苯磺酸钙胶囊，在有关物质、重量差异、溶出度等方面均符合中国国家2010年版药典的要求。
【0033】本发明采用新的制备方法，并筛选更为适宜的配方组成，不仅能够保证胶囊充填过程的重量差异、溶出度等指标在可控的范围，确保生产可以连续正常进行，同时克服了时而出现的有关物质不合格的情况，确保了产品的质量。本发明方法简单，不增加新的成本，
宜于规模化生产，有较大的应用价值。

具体实施方式：

[0034] 实例 1 制备羟苯磺酸钙胶囊：

<table>
<thead>
<tr>
<th>序号</th>
<th>成分</th>
<th>每 1000 粒</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>羟苯磺酸钙一水合物</td>
<td>521.5g</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>羧甲基淀粉钠</td>
<td>5g</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>硬脂酸镁</td>
<td>1.4g</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>95%乙醇</td>
<td>20g</td>
</tr>
</tbody>
</table>

[0036] (1) 羟苯磺酸钙一水合物 80 目过筛。
[0037] (2) 硬脂酸镁 100 目过筛，羧甲基淀粉钠 100 目过筛。
[0038] (3) 将步骤 (1) 过筛的羟苯磺酸钙一水合物投入湿法制粒机，开启低速 (120 转 / 分) 搅拌 1min，加入 95%乙醇制粒，低速搅拌 3min。
[0039] (4) 将步骤 (3) 制得的颗粒 60 ~ 65℃烘箱干燥 1.0 小时。
[0040] (5) 干燥后颗粒用摇摆机用 18 目镀锌筛网整粒。
[0041] (6) 将步骤 (5) 所得颗粒加入混合机中混合，同时加入步骤 (2) 过筛的羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁混合，转数 50 转，混合时间 12 分钟。
[0042] (7) 将步骤 (6) 所得混合物充填胶囊。
[0043] 每粒胶囊含羟苯磺酸钙一水合物 0.5215g。

[0044] 实例 2 制备羟苯磺酸钙胶囊

<table>
<thead>
<tr>
<th>序号</th>
<th>成分</th>
<th>每 1000 粒</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>羟苯磺酸钙一水合物</td>
<td>521.5g</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>羧甲基淀粉钠</td>
<td>4.0g</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>硬脂酸镁</td>
<td>1.0g</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>95%乙醇</td>
<td>30g</td>
</tr>
</tbody>
</table>

[0046] (1) 羟苯磺酸钙一水合物 60 目过筛。
[0047] (2) 硬脂酸镁 100 目过筛，羧甲基淀粉钠 100 目过筛。
[0048] (3) 将步骤 (1) 过筛的羟苯磺酸钙一水合物投入湿法制粒机开启低速搅拌 1min，加入 95%乙醇制粒，低速搅拌 (120 转 / 分) 3min。
[0049] (4) 将步骤 (3) 制得的颗粒 60 ~ 65℃烘箱干燥 1.5 小时。
(5) 干燥后颗粒用摇摆机用 18 目镀锌硬网整粒。
(6) 将步骤 (5) 所得颗粒加入三维混合机中混合，同时加入步骤 (2) 过筛的羧甲淀粉钠和硬脂酸镁混合转数 50 转，混合时间 13 分钟。
(7) 将步骤 (6) 所得混合物充填胶囊。
每粒胶囊含羟苯磺酸钙一水合物 0.5215g。
(8) 实例 3 制备羟苯磺酸钙胶囊

<table>
<thead>
<tr>
<th>序号</th>
<th>成份</th>
<th>每 1000 粒</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>羟苯磺酸钙一水合物</td>
<td>521.5g</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>羧甲基淀粉钠</td>
<td>7.0g</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>硬脂酸镁</td>
<td>2.0g</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>95%乙醇</td>
<td>40g</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(1) 羟苯磺酸钙一水合物 40 目过筛。
(2) 硬脂酸镁 100 目过筛，羧甲淀粉钠 100 目过筛。
(3) 将步骤 (1) 过筛的羟苯磺酸钙一水合物投入湿法制粒机开低速搅拌 1min，加入 95%乙醇制粒，低速搅拌 (120 转 / 分) 3min。
(4) 将步骤 (3) 制得的颗粒 60 ～ 65℃烘箱干燥 2 小时。
(5) 干燥后颗粒用摇摆机用 18 目镀锌硬网整粒。
(6) 将步骤 (5) 所得颗粒加入三维混合机中混合，同时加入步骤 (2) 过筛的羧甲淀粉钠和处方量硬脂酸镁混合转数 50 转，混合时间 15 分钟。
(7) 将步骤 (6) 所得混合物充填胶囊。
每粒胶囊含羟苯磺酸钙一水合物 0.5215g。
(8) 实例 4 制备羟苯磺酸钙胶囊

<table>
<thead>
<tr>
<th>序号</th>
<th>成份</th>
<th>每 1000 粒</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>羟苯磺酸钙一水合物</td>
<td>521.5g</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>羧甲基淀粉钠</td>
<td>6.0g</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>硬脂酸镁</td>
<td>1.3g</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>95%乙醇</td>
<td>40g</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(1) 羟苯磺酸钙一水合物 40 目过筛。
(2) 硬脂酸镁 100 目过筛，羧甲淀粉钠 100 目过筛。
(3) 将步骤 (1) 过筛的羟苯磺酸钙一水合物投入湿法制粒机开低速搅拌 1min，加
入 95%乙醇制粒，低速搅拌 (120 转/分) 3min。

【0069】（4）将步骤 (3) 制得的颗粒 60 ~ 65℃烘箱干燥 1.5 小时。
【0070】（5）干燥后颗粒用摇摆机用 18 目镀锌硬网整粒。
【0071】（6）将步骤 (5) 所得颗粒加入三维混合机中混合，同时加入步骤 (2) 过筛的羧甲淀粉钠和处方量硬脂酸镁混合转数 50 转，混合时间 15 分钟。
【0072】（7）将步骤 (6) 所得混合物充填胶囊。
【0073】每粒胶囊含羟苯磺酸钙一水合物 0.5215g。
【0074】实例 1~4 各项指标考察结果：
【0075】

<table>
<thead>
<tr>
<th>实例号</th>
<th>有关物质 (氢醌)</th>
<th>有关物质 (其他单杂)</th>
<th>有关物质 (总杂)</th>
<th>重量差异</th>
<th>溶出度</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>实例 1</td>
<td>0.02%</td>
<td>0.03%</td>
<td>0.06%</td>
<td>符合规定</td>
<td>98.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 2</td>
<td>0.02%</td>
<td>0.03%</td>
<td>0.08%</td>
<td>符合规定</td>
<td>99.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 3</td>
<td>0.01%</td>
<td>0.02%</td>
<td>0.03%</td>
<td>符合规定</td>
<td>98.0%</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 4</td>
<td>0.01%</td>
<td>0.01%</td>
<td>0.03%</td>
<td>符合规定</td>
<td>99.0%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

【0076】2010 年年版药典规定的羟苯磺酸钙胶囊有关物质的标准为：氢醌 ≤ 0.1%，其他单杂 ≤ 0.1%，总杂 ≤ 0.5%。
【0077】上述结果表明，采用本发明制备方法得到的羟苯磺酸钙胶囊，在有关物质、重量差异、溶出度等方面均符合中国国家 2010 年版药典的要求。
【0078】以下是按现有的处方及工艺生产的产品，有关物质按《中国药典》2010 年版检测超标不合格，3 批样品检验结果如下：

<table>
<thead>
<tr>
<th>样品号</th>
<th>氢醌</th>
<th>其他单杂</th>
<th>总杂</th>
<th>规定限度</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>0.20%</td>
<td>0.16%</td>
<td>1.12%</td>
<td>氢醌 ≤ 0.1%，其他单杂 ≤ 0.1%，总杂 ≤ 0.5%</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>0.16%</td>
<td>0.12%</td>
<td>1.23%</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>0.19%</td>
<td>0.10%</td>
<td>1.52%</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

【0080】实例 5 制备羟苯磺酸钙胶囊
【0081】组成和制备同实例 1
【0082】实例 6 制备羟苯磺酸钙胶囊
【0083】组成和制备同实例 2
【0084】实例 7 制备羟苯磺酸钙胶囊
【0085】组成和制备同实例 3
【0086】实例 8 制备羟苯磺酸钙胶囊
【0087】组成和制备同实例 4
[0088] 实例 9 制备羟苯磺酸钙胶囊
[0089] 组成和制备同实例 4
[0090] 实例 10 制备羟苯磺酸钙胶囊
[0091] 组成和制备同实例 4
[0092] 上述实例5-10制备的羟苯磺酸钙胶囊均符合《中国药典》2010年版质量标准。（见下表）

<table>
<thead>
<tr>
<th>实例</th>
<th>氢醌%</th>
<th>其他单杂%</th>
<th>总杂%</th>
<th>溶出度%</th>
<th>重量差异</th>
<th>标示量%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>实例 5</td>
<td>0.08</td>
<td>0.05</td>
<td>0.10</td>
<td>99.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>99.8</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 6</td>
<td>0.07</td>
<td>0.06</td>
<td>0.11</td>
<td>100.1</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.0</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 7</td>
<td>0.08</td>
<td>0.07</td>
<td>0.10</td>
<td>99.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>99.6</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 8</td>
<td>0.05</td>
<td>0.03</td>
<td>0.08</td>
<td>100.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.2</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 9</td>
<td>0.04</td>
<td>0.03</td>
<td>0.08</td>
<td>99.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>100.0</td>
</tr>
<tr>
<td>实例 10</td>
<td>0.04</td>
<td>0.02</td>
<td>0.07</td>
<td>98.0</td>
<td>符合规定</td>
<td>99.5</td>
</tr>
</tbody>
</table>