（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 104800187 A
（43）申请公布日 2015.07.29

（21）申请号 201510191507.4
（22）申请日 2015.04.22

（71）申请人 青岛正大海尔制药有限公司
    地址 266000 山东省青岛市经济技术开发区
    团结路3601号

（72）发明人 王明刚 陈阳生 任莉 孙桂玉
    刘晓霞 聂翠云 汪泓

（51）Int. Cl.
    A61K 9/48(2006.01)
    A61K 31/593(2006.01)
    A61K 47/34(2006.01)
    A61K 47/10(2006.01)
    A61P 3/14(2006.01)
    A61P 3/12(2006.01)
    A61P 19/10(2006.01)

（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 35 ～ 57 份，抗氧剂 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
抗氧剂        30  ～  60  份。

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
抗氧剂        46  份。

4. 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。

5. 根据权利要求 4 所述的阿法骨化醇软胶囊，其特征在于：所述促进剂为重量比为 7：6 ～ 10 的十二烷基硫酸钠和薄荷醇，优选为重量比为 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，优选为重量比 7：10 的羧甲基纤维素钠和海藻酸钠。

8. 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。

9. 根据权利要求 8 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，优选为重量比为 1：1.3 的没食子酸和生育酚。
10. 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。
说明书

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，降低血漿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：

<table>
<thead>
<tr>
<th>成分</th>
<th>重量份</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>阿法骨化醇</td>
<td>35～50 份</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>15～20 份</td>
</tr>
<tr>
<td>聚乙二醇 4000</td>
<td>20～40 份</td>
</tr>
<tr>
<td>聚乙二醇 6000</td>
<td>10～20 份</td>
</tr>
<tr>
<td>促进剂</td>
<td>10～20 份</td>
</tr>
<tr>
<td>增稠剂</td>
<td>45～57 份</td>
</tr>
<tr>
<td>抗氧剂</td>
<td>30～60 份</td>
</tr>
</tbody>
</table>

[0006] 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：

<table>
<thead>
<tr>
<th>成分</th>
<th>重量份</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>阿法骨化醇</td>
<td>40～45 份</td>
</tr>
<tr>
<td>甘油</td>
<td>17～20 份</td>
</tr>
<tr>
<td>聚乙二醇 4000</td>
<td>25～38 份</td>
</tr>
<tr>
<td>聚乙二醇 6000</td>
<td>13～18 份</td>
</tr>
<tr>
<td>促进剂</td>
<td>13～17 份</td>
</tr>
<tr>
<td>增稠剂</td>
<td>48～54 份</td>
</tr>
<tr>
<td>抗氧剂</td>
<td>34～50 份</td>
</tr>
</tbody>
</table>

[0007] 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：

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
抗氧剂 46 份。

【0008】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。

【0009】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。

【0010】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。

【0011】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。

【0012】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。

【0013】进一步地，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。

【0014】作为优选地，所述抗氧剂为重量比为 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。

【0015】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：

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。

【0016】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：

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；

2) 将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合，在 60℃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 80℃下混合、搅拌、溶解，搅拌 1h 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。

[0017] 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。

[0018] 本发明的有益效果：
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；
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；
3. 成功地改变了现有的阿法骨化醇制剂的形式，使阿法骨化醇能够更好地被患者服用吸收。

具体实施方式
[0019] 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。

[0020] 实施例 1:阿法骨化醇软胶囊

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：

阿法骨化醇 43mg
甘油 19mg
聚乙二醇 4000 29mg
聚乙二醇 6000 16mg
十二烷基硫酸钠 7mg
薄荷醇 8mg
羟甲基纤维素钠 21mg
海藻酸钠 30mg
没食子酸 20mg
生育酚 26mg。

[0021] 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：
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；
2) 将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合，在 60℃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 80℃下混合、搅拌、溶解，搅拌 1h 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；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%，置于干燥间，温度为 40℃，湿度为 50% 干燥，即得。

[0022] 实施例 2:阿法骨化醇软胶囊

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：
阿法骨化醇  40mg  
甘油          17mg  
聚乙二醇 4000  25mg  
聚乙二醇 6000  13mg  
十二烷基硫酸钠  7mg  
簿荷醇        6mg  
羧甲基纤维素钠  28mg  
海藻酸钠      20mg  
没食子酸     17mg  
生育酚        17mg。

[0023] 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：
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；
2）将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合，在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85℃下混合、搅拌、溶解，搅拌1.5h得到均匀的内容物；
4）将内容物放入储液槽，利用旋转压法，使用自动旋转轧制成型机制备胶囊，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。

[0024] 实施例3：阿法骨化醇软胶囊
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各组分制备而成：
阿法骨化醇  45mg  
甘油          20mg  
聚乙二醇 4000  38mg  
聚乙二醇 6000  18mg  
十二烷基硫酸钠  7mg  
簿荷醇        10mg  
羧甲基纤维素钠  21mg  
海藻酸钠      33mg  
没食子酸     20mg  
生育酚        30mg。

[0025] 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：
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；
2）将甘油、促进剂、增稠剂、抗氧剂混合，在55℃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℃下混合、搅拌、溶解，搅拌0.5h得到。
均一的内客物；

4）将内容物放入储液槽，利用旋转压法、使用自动旋转向膜机制备软胶囊，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，压制成的软胶囊置热风中定型，温度为18℃，湿度为50%；定型后经洗丸，温度为28℃，湿度为50%，干燥间，温度为40℃，湿度为50%干燥，即可。

【0026】实施例4：阿法骨化醇软胶囊

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：

阿法骨化醇 35mg
甘油 15mg
聚乙二醇4000 20mg
聚乙二醇6000 45mg
丙二醇 10mg
黄原胶 10mg
2,6-二叔丁基对甲酚 30mg。

【0027】实施例5：阿法骨化醇软胶囊

本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

【0028】实施例6：阿法骨化醇软胶囊

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：

阿法骨化醇 50mg
甘油 20mg
聚乙二醇4000 40mg
聚乙二醇6000 20mg
月桂醇硫酸钠 10mg
蓖麻油 10mg
β-环糊精 27mg
羧甲基淀粉钠 30mg
无水亚硫酸钠 30mg
山梨酸钠 30mg。

【0029】实施例7：阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

【0030】对照例1：阿法骨化醇软胶囊

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：

阿法骨化醇 43mg
十二烷基硫酸钠 7mg
薄荷醇 8mg
羧甲基纤维素钠 21mg
海藻酸钠 30mg
没食子酸 20mg

8
生育酚 23mg。

[0031] 本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

[0032] 对照例2:阿法骨化醇软胶囊

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:

阿法骨化醇 43mg
甘油 19mg
聚乙二醇4000 29mg
聚乙二醇6000 16mg

本实施例所述阿法骨化醇软胶囊的制备方法同实施例1。

[0033] 实验例1:稳定性试验

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的阿法骨化醇软胶囊。

[0034] 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)。


[0036] 1.4 阿法骨化醇含量测定试验结果见表1。

[0037] 表1 阿法骨化醇含量测定试验结果(%)  

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

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。

[0038] 实验例2:生物利用度试验

2.1 试验样品:同实验例1。
2.2 试验方法：分别对8只比格犬(均为雌性)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 μg/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(Cmax)与生物利用度(AUC0–0.48)的计算。采集时间点为0、0.5、1.2、4.6、8、12、24、32、48h。

2.3 试验结果

对8只比格犬给药后测定48h内所得的平均结果，见表2。

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Cmax (ng/ml)</th>
<th>AUC0–0.48</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>样品1</td>
<td>1.59±0.21</td>
<td>17.9±2.18</td>
</tr>
<tr>
<td>样品2</td>
<td>1.50±0.14</td>
<td>17.1±1.55</td>
</tr>
<tr>
<td>样品3</td>
<td>1.51±0.24</td>
<td>16.9±1.82</td>
</tr>
<tr>
<td>样品4</td>
<td>1.43±0.28</td>
<td>14.3±1.65</td>
</tr>
<tr>
<td>样品5</td>
<td>1.38±0.22</td>
<td>13.8±1.22</td>
</tr>
<tr>
<td>对照品1</td>
<td>0.78±0.19</td>
<td>8.34±1.35</td>
</tr>
<tr>
<td>对照品2</td>
<td>1.12±0.29</td>
<td>12.8±2.11</td>
</tr>
<tr>
<td>对照品3</td>
<td>1.23±0.11</td>
<td>12.3±1.22</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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高，生物利用度最高。

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。