

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910084511.5

[51] Int. Cl.

*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 31/593 (2006.01)*  
*A61K 47/10 (2006.01)*  
*A61K 47/14 (2006.01)*  
*A61K 47/34 (2006.01)*  
*A61K 47/36 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 10 月 14 日

[11] 公开号 CN 101554372A

[51] Int. Cl. (续)

*A61K 47/40 (2006.01)*

*A61K 47/42 (2006.01)*

*A61K 47/46 (2006.01)*

*A61P 19/10 (2006.01)*

[22] 申请日 2009.5.20

[21] 申请号 200910084511.5

[71] 申请人 青岛正大海尔制药有限公司

地址 266103 山东省青岛市海尔路 1 号

[72] 发明人 王明刚 任 莉 陈阳生

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

骨化三醇滴丸及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗骨质疏松症的药物，特别涉及以骨化三醇为原料制备而成的口服滴丸制剂。本发明的目的，在于补充现有剂型少，药物不稳定之不足，提供一种生物利用度高，快速释药，快速显效，药物含量高，药物稳定性好，服用方便，且在生产中无污染的骨化三醇滴丸。本发明所涉及的骨化三醇滴丸，以骨化三醇为原料，与作为基质的可药用载体一起制备而成。

1. 一种骨化三醇滴丸，以骨化三醇为原料，与作为基质的可药用载体一起制备而成，其中：

1.1 所述基质选自：聚乙二醇类、山梨醇酐类、聚氧乙烯山梨醇酐类、硬脂酸聚烃氧40酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体中的一种或两种以上的混合物；

1.2 按照重量份计，骨化三醇：基质=1:60000~1:120000；

其中更为实用的配比为：骨化三醇：基质=1:80000~1:120000；

1.3 按照配方所规定的原、辅料及比例，准确称取骨化三醇和基质，预先将基质置于加热容器内边搅拌边加热使熔融，然后在搅拌的同时分次加入骨化三醇，直至得到含有骨化三醇和基质的熔融液和/或乳浊液和/或混悬液备用；

1.4 调整滴丸机的温度控制系统，使滴丸机的滴头温度加热并保持在60℃~90℃，冷凝剂的温度冷却，并保持在上部40℃~10℃，底部10℃~-5℃的状态；

1.5 待滴丸机滴头和冷凝柱内冷凝剂的温度分别稳定达到上述状态时，将含有骨化三醇和基质的熔融液和/或乳浊液和/或混悬液置于滴丸机的滴头罐内，滴入冷凝剂中收缩成形，即得。

2. 如权利要求1所述的骨化三醇滴丸，其特征在于：所述冷凝剂可以是液体石蜡、甲基硅油、植物油中的任意一种或两种以上的混合物。

## 骨化三醇滴丸及其制备方法

### 技术领域

本发明属制药技术领域，具体涉及一种治疗骨质疏松症的骨化三醇滴丸及其制备方法

### 背景技术

骨化三醇 (Calcitriol) 其他名称: 1 $\alpha$ , 25 一二羟基维生素 D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ , 罗钙全, 溉纯, 1 $\alpha$ , 25---DihydroxyvitaminD<sub>3</sub>, 是由瑞士 Roche 公司开发, 首次上市时间为 1982 年 6 月 (瑞士)。国内首次注册时间为 1988 年, 注册号为 X880091。该品为白色结晶粉末, 对光和空气敏感。微溶于甲醇、乙醇、乙酸乙酯。T<sub>m</sub> 为 111—115℃。本品是维生素 1 $\alpha$ , 25D<sub>3</sub> 的一种最重要的活性代谢物。此代谢物通常是在肾脏内形成的。近年来发现肾外也可以生成钙三醇, 已证实胎盘、单核细胞、巨噬细胞、肿瘤细胞上清液、结节病病人淋巴结和角朊细胞均存在 1 $\alpha$  羟化酶而能产生钙三醇, 钙三醇前体是 25 一羟基胆钙化醇(阿法骨化醇)。本品具有促使小肠吸收钙并调节骨质中无机盐转运等作用。有明显的肾功能不全的病人, 特别是需要长期血液透析者, 内源性钙三醇成份大幅度地降低, 甚至几乎停止合成, 因而导致肾性骨营养不良。口服本品能使肠正常吸收钙, 因而可纠正低血钙, 减轻骨与肌肉的疼痛, 使已增高的血浆碱性磷酸酶降低或趋正常, 降低已增高的血浆甲状旁腺浓度而使之趋于正常, 从而促进骨质矿化。本品还有加速骨骼胶原成熟的作用。近年来还发现其对细胞的增殖, 分化以及对免疫系统都有重要的作用, 国外已开始作为一种新的免疫调节激素应用于临床。体内过程: 口服吸收迅速, 血浆药物浓度达峰时间为 3—6h, 7h 后尿钙水平会增加, 生物反应与剂量有关, 血浆半衰期为 3.5—6h。经代谢后由胆汁及尿液中排泄。该品主要用于慢性肾功能衰竭病人的肾性骨营养不良, 特别是需要长期血液透析的病人。手术后自发性及假性甲状旁腺机能减退。维生素 D<sub>3</sub> 依赖性佝偻病以及血磷酸盐过少维生素 D 抗性佝偻病, 近年来还用于治疗银屑病等皮肤病的治疗。

目前, 我国主要有骨化三醇软胶囊剂、软膏剂, 片剂。骨化三醇作为一种特殊品种, 剂型比较单调, 因对光和空气敏感, 软膏剂和片剂的稳定性不好。

### 发明内容

本发明的目的, 在于提供一种生物利用度高, 并具有快速释药, 快速显效, 药物含量高, 服用方便, 价格低廉, 药物稳定性好, 且在生产中无污染的骨化三醇滴丸, 既增加了临床用药剂型, 又给患者提供了选择用药机会。本发明所涉及的骨化三醇滴丸, 以骨化三醇为原料, 与作为基质的可药用载体一起制备而成。采用以下技术方案进行制备, 即可得到本发明所涉及的骨化三醇滴丸:

#### [制备方法]

##### 1. 原料: 骨化三醇

其他名称：1a, 25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>, 1a, 罗钙全, 溉纯, 1a, 25---DihydroxyvitaminD<sub>3</sub>,

2. 基质：聚乙二醇类、山梨醇酐类、聚氧乙烯山梨醇酐类、硬脂酸聚氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体中的一种或两种以上的混合物；

3. 骨化三醇与基质的配比：按照重量份计，骨化三醇：基质=1：60000~1：120000；

其中更为实用的配比为：骨化三醇：基质=1：80000~1：120000；

4. 按照原、辅料及比例，准确称取骨化三醇和基质，预先将基质置于加热容器内边搅拌边加热使熔融，然后在搅拌的同时分次加入骨化三醇，直至得到含有骨化三醇和基质的熔融液和 / 或乳浊液和 / 或混悬液备用；

5. 采用通用的滴丸机，并调整滴丸机的温度控制系统，使滴丸机的滴头温度加热并保持在 60℃~90℃，冷凝剂的温度冷却，并保持冷凝剂的上部温度 30℃~10℃，底部温度 10℃~-5℃的状态；

6. 待滴丸机滴头和冷凝柱内冷凝剂的温度分别稳定达到上述状态时，将含有骨化三醇和基质的熔融液和 / 或乳浊液和 / 或混悬液置于滴丸机的滴头罐内，滴入冷凝剂中收缩成形，即得。

注：冷凝剂可以是液体石蜡、甲基硅油、植物油中的任意一种或两种以上的混合物。

#### [有益效果]

骨化三醇具有促使小肠吸收钙并调节骨质中无机盐转运等作用。在有明显的肾功能不全的病人，特别是需要长期血液透析者，内源性钙三醇成份大幅度地降低，甚至几乎停止合成，因而导致肾性骨营养不良。口服本品能使肠正常吸收钙，因而可纠正低血钙，减轻骨与肌肉的疼痛，使已增高的血浆碱性磷酸酶降低或趋正常，降低已增高的血浆甲状旁腺浓度而使之趋于正常，从而促进骨质矿化。本品还有加速骨骼胶原成熟的作用。近年来还发现其对细胞的增殖，分化以及对免疫系统都有重要的作用，国外已开始作为一种新的免疫调节激素应用于临床

利用本发明制备的骨化三醇滴丸，其主要有益效果是：

1. 发挥药效迅速，生物利用度高，副作用小；
2. 因药物与基质溶合后，与空气接触面积减少，不易氧化，不易水解，有利于增加药物的稳定性；
3. 生产设备简单，操作容易，重量差异小，成本低，无粉尘，有利于劳动保护。
4. 与唾液接触即迅速溶化，并由口腔黏膜吸收，不仅起效快，而且不受进食的影响，即饭前饭后均可含化服用，也不会胃内产生任何残留的有害物质，从而使得患者用药更为安全，同时还具有用药方便、准确的特点。

#### 具体实施方式

现以几组具体实施例，就本发明所述骨化三醇滴丸的制备方法作进一步说明。

#### [配方的选择]

### 1. 药物原料：骨化三醇

2. 单一基质：选自聚乙二醇<sub>1000</sub>、聚乙二醇<sub>4000</sub>、聚乙二醇<sub>6000</sub>、聚乙二醇<sub>10000</sub>、聚乙二醇<sub>20000</sub>、司盘 40、硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等载体中的一种；

3. 组合基质：以 g 或 kg 为单位，按重量份计，选择聚乙二醇、硬脂酸聚羟氧 40 酯、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精、吐温-80 等载体进行组合试验；

3.1 两种不同基质的组合：以 g 或 kg 为单位，按重量份计，取 1 份的硬脂酸聚羟氧 40 酯或倍他环糊精或羧甲基淀粉钠或吐温—80，与 1~10 份的聚乙二醇进行组合，其中的聚乙二醇是指聚乙二醇<sub>1000</sub>~聚乙二醇<sub>20000</sub>中的任意一种或两种以上的混合物；

3.2 三种不同基质的组合：以 g 或 kg 为单位，按重量份计，取 1 份的硬脂酸聚羟氧 40 酯与 0.5~5 份的羧甲基淀粉钠(或倍他环糊精或吐温—80)与 1~10 份的聚乙二醇进行组合，其中的聚乙二醇是指聚乙二醇<sub>1000</sub>~聚乙二醇<sub>20000</sub>中的任意一种或两种以上的混合物；

3.3 四种不同基质的组合：以 g 或 kg 为单位，按重量份计，取 1 份的硬脂酸聚羟氧 40 酯与 0.5~5 份的羧甲基淀粉钠(或倍他环糊精)与 0.5~5 份的吐温—80 与 1~10 份的聚乙二醇进行组合，其中的聚乙二醇是聚乙二醇<sub>1000</sub>~聚乙二醇<sub>20000</sub>中的一种或两种以上的混合物；

### 4. 按照重量份计，骨化三醇与基质的配比：

骨化三醇：基质=1:60000~1:120000。

## 实验一 单一基质的试验

为了观察骨化三醇与不同基质配合所制得的骨化三醇滴丸在质量上的差异，以 g 或 kg 为单位，按照 1:60000、1:80000、1:120000 的比例，将骨化三醇分别与聚乙二醇<sub>1000</sub>、聚乙二醇<sub>4000</sub>、聚乙二醇<sub>6000</sub>、聚乙二醇<sub>10000</sub>、聚乙二醇<sub>20000</sub>、司盘 40、硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等基质相配合，按照制备方法中规定的步骤进行制备，可得到 3 组骨化三醇与不同基质的实验，并得到 3 组不同的实验结果见表 1~表 3。

## 实验二 两种不同基质的组合试验

为了观察骨化三醇与两种不同基质配合所制得的骨化三醇滴丸在质量上的差异，以 g 或 kg 为单位，取 1 份的硬脂酸聚羟氧 40 酯(S40 酯)或倍他环糊精(β 环糊精)或羧甲基淀粉钠或吐温—80，分别与 1 份、5 份、10 份的聚乙二醇进行组合，再将骨化三醇与组合基质分别以 1:60000、1:80000、1:120000 的比例相配合，按照制备方法中规定的步骤进行制备，可得到 3 组骨化三醇与不同组合基质的实验，并得到 3 组不同的实验结果见表 4~表 6。

## 实验三 三种不同基质的组合试验

为了观察骨化三醇与三种不同基质配合所制得的骨化三醇滴丸在质量上的差异，以 g 或

kg 为单位, 取 1 份的硬脂酸聚烃氧 40 酯(S40 酯)分别与 0.5 份、3 份、5 份的  $\beta$  环糊精(或羧甲基淀粉钠或吐温—80), 及 1 份、5 份、10 份的聚乙二醇进行组合, 再将骨化三醇与组合基质分别以 1:60000、1:80000、1:120000 的比例相配合, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 3 组骨化三醇与不同组合基质的实验, 并得到 3 组不同的实验结果见表 7~表 9。

#### 实验四 四种不同基质的组合试验

为了观察骨化三醇与四种不同基质配合所制得的骨化三醇滴丸在质量上的差异, 以 g 或 kg 为单位, 取 1 份的硬脂酸聚烃氧 40 酯(S40 酯)分别与 0.5 份、3 份、5 份的  $\beta$  环糊精(或羧甲基淀粉钠), 及 0.5 份、3 份、5 份的吐温—80, 及 1 份、5 份、10 份的聚乙二醇进行组合, 再将骨化三醇与组合基质分别以 1:60000、1:80000、1:120000 的比例相配合, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 3 组骨化三醇与不同组合基质的实验, 并得到 3 组不同的实验结果见表 10~表 12。

表 1 骨化三醇与单一基质的组合实验  
(骨化三醇: 基质=1:60000)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 1000	0.0017	69	< 30	<10	+++
聚乙二醇 4000	0.0017	82	< 30	< 10	++
聚乙二醇 6000	0.0017	82	< 30	<10	++
聚乙二醇 10000	0.0017	83	< 30	< 10	++
聚乙二醇 20000	0.0017	81	< 30	<10	+++
司盘 40	0.0017	67	< 30	< 10	++
硬脂酸聚烃氧 40 酯	0.0017	81	< 30	< 10	++
泊洛沙姆	0.0017	82	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	0.0017	64	< 30	> 10	+++
硬脂酸	0.0017	64	< 30	> 10	+++
硬脂酸钠	0.0017	64	< 30	> 10	+++
甘油明胶	0.0017	62	< 30	> 10	++
虫胶	0.0017	61	< 30	> 10	+++

表2 骨化三醇与单一基质的组合实验

(骨化三醇 : 基质=1 : 80000)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 <sub>1000</sub>	0.00125	84	< 30	> 10	+++
聚乙二醇 <sub>4000</sub>	0.00125	88	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 <sub>6000</sub>	0.00125	89	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 <sub>10000</sub>	0.00125	88	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 <sub>20000</sub>	0.00125	88	< 30	< 10	+++
司盘 40	0.00125	69	< 30	> 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	0.00125	83	< 30	> 10	++
泊洛沙姆	0.00125	89	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	0.00125	72	> 30	> 10	++
硬脂酸	0.00125	74	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	0.00125	72	> 30	> 10	+++
甘油明胶	0.00125	73	> 30	> 10	+++
虫胶	0.00125	71	> 30	> 10	++

表3 骨化三醇与单一基质的组合实验

(骨化三醇 : 基质=1 : 120000)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 <sub>1000</sub>	0.0008	85	< 30	> 10	+++
聚乙二醇 <sub>4000</sub>	0.0008	90	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 <sub>6000</sub>	0.0008	89	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 <sub>10000</sub>	0.0008	89	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 <sub>20000</sub>	0.0008	88	< 30	< 10	+++
司盘 40	0.0008	66	< 30	> 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	0.0008	85	< 30	> 10	+++
泊洛沙姆	0.0008	87	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	0.0008	75	> 30	> 10	+++
硬脂酸	0.0008	74	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	0.0008	74	> 30	> 10	+++
甘油明胶	0.0008	73	> 30	> 10	+++
虫胶	0.0008	73	> 30	> 10	+++

表4 骨化三醇与两种基质的组合实验  
(骨化三醇：基质=1：60000)

基质名称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40酯：聚乙二醇=1：1	0.0017	87	<30	<10	+++
S40酯：聚乙二醇=1：5	0.0017	89	<30	<10	+++
S40酯：聚乙二醇=1：10	0.0017	90	<30	<10	+++
β环糊精：聚乙二醇=1：1	0.0017	83	<30	>10	+++
β环糊精：聚乙二醇=1：5	0.0017	85	<30	>10	++
β环糊精：聚乙二醇=1：10	0.0017	85	<30	>10	+++
羧甲基淀粉钠：聚乙二醇=1：1	0.0017	86	<30	>10	++
羧甲基淀粉钠：聚乙二醇=1：5	0.0017	88	<30	<10	+++
羧甲基淀粉钠：聚乙二醇=1：10	0.0017	88	<30	<10	+++
吐温：聚乙二醇=1：1	0.0017	81	<30	>10	+++
吐温：聚乙二醇=1：5	0.0017	83	<30	>10	++
吐温：聚乙二醇=1：10	0.0017	84	<30	>10	+++

表5 骨化三醇与两种基质的组合实验  
(骨化三醇：基质=1：80000)

基质名称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40酯：聚乙二醇=1：1	0.00125	88	<30	<10	+++
S40酯：聚乙二醇=1：5	0.00125	89	<30	<10	+++
S40酯：聚乙二醇=1：10	0.00125	90	<30	<10	+++
β环糊精：聚乙二醇=1：1	0.00125	84	<30	>10	+++
β环糊精：聚乙二醇=1：5	0.00125	85	<30	>10	+++
β环糊精：聚乙二醇=1：10	0.00125	85	<30	>10	+++
羧甲基淀粉钠：聚乙二醇=1：1	0.00125	85	<30	>10	+++
羧甲基淀粉钠：聚乙二醇=1：5	0.00125	86	<30	<10	+++
羧甲基淀粉钠：聚乙二醇=1：10	0.00125	86	<30	<10	+++
吐温：聚乙二醇=1：1	0.00125	78	<30	>10	+++
吐温：聚乙二醇=1：5	0.00125	80	<30	>10	+++
吐温：聚乙二醇=1：10	0.00125	80	<30	>10	+++



表 6 骨化三醇与两种基质的组合实验

(骨化三醇: 基质=1:120000)

基 质 名 称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40 酯 : 聚乙二醇 = 1 : 1	0.0008	89	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 聚乙二醇 = 1 : 5	0.0008	91	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 聚乙二醇 = 1 : 10	0.0008	90	< 30	< 10	+++
β 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 1	0.0008	89	< 30	< 10	+++
β 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 5	0.0008	89	< 30	< 10	+++
β 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 10	0.0008	89	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 1	0.0008	85	< 30	> 10	+++
羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 5	0.0008	88	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 10	0.0008	88	< 30	< 10	+++
吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 1	0.0008	79	< 30	> 10	+++
吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 5	0.0008	83	< 30	> 10	+++
吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 10	0.0008	84	< 30	> 10	+++

表 7 骨化三醇与三种基质的组合实验

(骨化三醇: 基质=1:60000)

基 质 名 称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40 酯 : β 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.0017	85	< 30	> 10	+++
S40 酯 : β 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.0017	87	< 30	< 10	+++
S40 酯 : β 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.0017	88	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.0017	88	> 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.0017	89	> 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.0017	90	> 30	< 10	+++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.0017	82	< 30	> 10	++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.0017	84	< 30	> 10	++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.0017	85	< 30	> 10	+++

表 8 骨化三醇与三种基质的组合实验

(骨化三醇: 基质=1:80000)

基 质 名 称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40 酯 : $\beta$ 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.00125	86	< 30	< 10	+++
S40 酯 : $\beta$ 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.00125	88	< 30	< 10	+++
S40 酯 : $\beta$ 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.00125	90	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.00125	85	< 30	> 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.00125	88	> 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.00125	89	> 30	< 10	+++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.00125	85	< 30	> 10	+++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.00125	87	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.00125	87	< 30	< 10	+++

表 9 骨化三醇与三种基质的组合实验

(骨化三醇: 基质=1:120000)

基 质 名 称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40 酯 : $\beta$ 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.0008	89	< 30	< 10	+++
S40 酯 : $\beta$ 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.0008	90	< 30	< 10	+++
S40 酯 : $\beta$ 环糊精 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.0008	90	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.0008	87	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.0008	90	> 30	< 10	+++
S40 酯 : 羧甲基淀粉钠 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.0008	89	> 30	< 10	+++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 0.5 : 1	0.0008	86	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 3 : 5	0.0008	87	< 30	< 10	+++
S40 酯 : 吐温 : 聚乙二醇 = 1 : 5 : 10	0.0008	88	< 30	< 10	+++

表 10 骨化三醇与四种基质的组合实验

(骨化三醇: 基质=1:60000)

基质名称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:0.5:0.5:1	0.0017	83	< 30	> 10	+++
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:3:3:5	0.0017	85	< 30	> 10	++
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:5:5:10	0.0017	85	< 30	> 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:0.5:0.5:1	0.0017	83	> 30	> 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:3:3:5	0.0017	83	> 30	> 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:5:5:10	0.0017	83	> 30	> 10	++

表 11 骨化三醇与四种基质的组合实验

(骨化三醇: 基质=1:80000)

基质名称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:0.5:0.5:1	0.00125	84	< 30	> 10	+++
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:3:3:5	0.00125	86	< 30	< 10	+++
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:5:5:10	0.00125	87	< 30	< 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:0.5:0.5:1	0.00125	86	> 30	< 10	++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:3:3:5	0.00125	87	> 30	< 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:5:5:10	0.00125	88	> 30	< 10	+++

表 12 骨化三醇与四种基质的组合实验

(骨化三醇: 基质=1:120000)

基质名称	有效成分 (%)	圆整率 (%)	溶散时限 (分钟)	丸重差异 (%)	硬度
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:0.5:0.5:1	0.0008	87	< 30	< 10	+++
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:3:3:5	0.0008	88	< 30	< 10	+++
S40 酯: $\beta$ 环糊精: 吐温: 聚乙二醇 = 1:5:5:10	0.0008	89	< 30	< 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:0.5:0.5:1	0.0008	86	> 30	< 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:3:3:5	0.0008	88	> 30	< 10	+++
S40 酯: 羧甲基淀粉钠: 吐温: 聚乙二醇 = 1:5:5:10	0.0008	88	> 30	< 10	+++

1. 由表中的结果可以看到：当骨化三醇与基质的比例为 1 : 60000 时，其圆整率、丸重差异和硬度等指标均不理想，而溶散时限所受影响不明显。
2. 当骨化三醇与基质的比例为 1 : 80000 时，圆整率、丸重差异和硬度等指标稍均开始进入较佳的状态。
3. 当骨化三醇与基质的比例为 1 : 120000 时，圆整率、丸重差异和硬度等提高已不明显。
4. 附表中的硬度表示方法，采用将滴丸置于玻璃板上，用手指按之，观察其形态变化。“+”表示轻按即变形，“++”表示用力按之变形，“+++”表示按之不变形。