



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108853051 B

(45) 授权公告日 2020.12.18

(21) 申请号 201811030632.7

A61K 47/14 (2006.01)

(22) 申请日 2018.09.04

A61K 31/575 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 1/16 (2006.01)

申请公布号 CN 108853051 A

A61P 1/04 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.11.23

(56) 对比文件

(73) 专利权人 安士制药(中山)有限公司

CN 102727463 A, 2012.10.17

地址 528400 广东省中山市国家健康科技  
产业基地

CN 103070846 A, 2013.05.01

CN 101204393 A, 2008.06.25

WO 2004017958 A1, 2004.03.04

(72) 发明人 张俊林 陈茵茵 梁恒宇 李静

审查员 李友

(74) 专利代理机构 广州三环专利商标代理有限公司 44202

代理人 颜希文 宋静娜

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

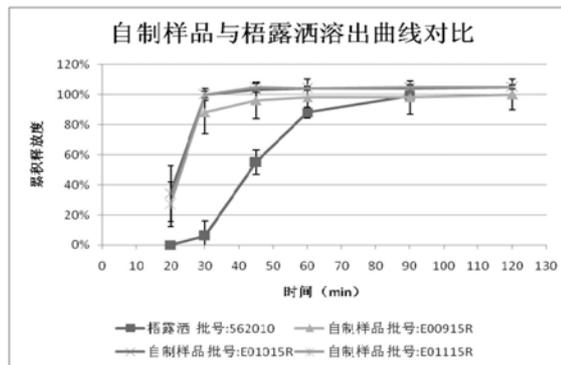
权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称

一种熊去氧胆酸软胶囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种熊去氧胆酸软胶囊及其制备方法。本发明的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸10%-40%、植物油45%-84%、稳定剂1%-10%和乳化剂0.1%-5%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶45%-80%、增塑剂10%-40%、着色剂0-0.5%、添加剂0-2.0%、抑菌剂0-1.0%和水5%-15%。本发明将熊去氧胆酸制成软胶囊,更有利于熊去氧胆酸的溶出,同时具有良好的隔离性能,避免了有效成分的分解与氧化;本发明的熊去氧胆酸软胶囊组分简单、适应性强、稳定性好。



1. 一种熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸10%-40%、植物油45%-84%、稳定剂1%-10%和乳化剂0.1%-5%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶45%-80%、增塑剂10%-40%、着色剂0-0.5%、添加剂0-2.0%、抑菌剂0-1.0%和水5%-15%;所述熊去氧胆酸为微粉化的原料,其粒径范围: $d(0.9) \leq 10 \mu\text{m}$ ;所述稳定剂为单硬脂酸甘油酯和双硬脂酸甘油酯中的至少一种;所述添加剂为二氧化钛、碳酸钙、滑石粉中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸20%-35%、植物油58.5%-75%、稳定剂2%-5%和乳化剂1%-3%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶63.5%-72.8%、增塑剂20%-25%、着色剂0-0.5%、添加剂0-1.0%、抑菌剂0-0.5%和水5-10%。

3. 根据权利要求2所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸24%、植物油70%、稳定剂4%和乳化剂2%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶63.5%、增塑剂25%、添加剂1.0%、抑菌剂0.5%和水10%。

4. 根据权利要求2所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸25%、植物油71.8%、稳定剂3%和乳化剂0.2%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶67.8%、增塑剂25%、着色剂0.2%、添加剂0.5%、抑菌剂0.5%和水6%。

5. 根据权利要求1所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸30%、植物油65%、稳定剂4%、和乳化剂1%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶72.8%、增塑剂16%、添加剂1.0%、抑菌剂0.2%和水10%。

6. 根据权利要求2所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸35%、植物油58.5%、稳定剂5%、和乳化剂1.5%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶66.6%、增塑剂22%、着色剂0.2%、添加剂1.0%、抑菌剂0.2%和水10%。

7. 根据权利要求1~6任一项所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述植物油为大豆油、花生油、玉米油、菜籽油、葵花籽油、椰子油、油茶籽油、小麦胚油、芝麻油、橄榄油中的至少一种;所述乳化剂为吐温、司盘、泊洛沙姆、聚氧乙烯氢化蓖麻油、磷脂、蔗糖酯中的至少一种。

8. 根据权利要求1~6任一项所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述增塑剂为甘油、山梨醇、麦芽糖醇、甘露醇、丙二醇、聚乙二醇中的至少一种。

9. 根据权利要求1~6任一项所述的熊去氧胆酸软胶囊,其特征在於,所述着色剂为柠檬黄、亮蓝、氧化铁红、黑氧化铁中的至少一种;所述抑菌剂为羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯中的至少一种。

10. 一种如权利要求1~9任一项所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,其特征在於,包括以下步骤:

(1) 化胶:使用剪切乳化搅拌机配制添加剂的水混悬液;将着色剂溶于水制成着色剂溶液;将水和增塑剂投入化胶罐中,搅拌,并加热至 $60^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ ,加入抑菌剂,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到 $-0.06 \text{ MPa}$ 以上,继续加热至 $70^{\circ}\text{C}$ 以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将添加剂的水混悬液和着色剂溶液加入化胶罐中,抽真空,使

真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

(2) 配液:将植物油加入配液桶中,在50℃~70℃水浴加热,加入稳定剂,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入乳化剂,过胶体磨3次,水浴加热,水浴温度为35℃~45℃,搅拌30分钟,得到药液;

(3) 压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度35℃~45℃,喷体温度35℃~45℃,胶盒温度55℃~65℃,胶鼓温度12℃~20℃,胶鼓转速0.30~1.00 rpm,主机转速2.0~3.0 rpm;

(4) 干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

(5) 抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为9~12 Hz,抹丸10分钟;

(6) 铝塑包装:成型温度为90℃~125℃,热封温度为135℃~170℃。

## 一种熊去氧胆酸软胶囊及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂技术领域,具体涉及一种熊去氧胆酸软胶囊及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 熊去氧胆酸(Ursodeoxycholic acid)简称UDCA,是熊胆的主要成分,其化学名称为(3 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-二羟基-5 $\beta$ 胆烷酸,是鹅去氧胆酸(Chenodeoxycholic acid)的7-羟基差向异构体。自从20世纪80年代发现熊去氧胆酸具有有效溶解胆固醇性结石作用以来,不断有新的研究显示熊去氧胆酸在利胆、护肝中具有积极的作用。近年来,国外报道了UDCA不仅对治疗原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、慢性活动性肝炎具有良好疗效,还可用于治疗慢性肝炎和肝移植后排斥反应。目前,在临床上熊去氧胆酸主要应用于治疗各种肝胆、消化道疾病。随着分子生物学以及熊去氧胆酸基础和临床研究的不断进步,人们发现熊去氧胆酸在促进免疫调节、治疗冠心病等方面也有积极作用。

[0003] 熊去氧胆酸可增加胆汁酸的分泌,使熊去氧胆酸在胆汁中含量增加,有利胆的效果,还能抑制肝脏胆固醇的合成,降低胆汁中胆固醇的分子数和饱和指数,提高了结石中胆固醇的溶解度,降低胆结石的形成概率。此外,熊去氧胆酸还可以减少肝脏脂肪,增加肝脏过氧化氢酶的活性,提高肝脏的排毒与解毒能力,因此熊去氧胆酸被广泛用于临床各种肝病治疗,并取得了良好的效果。

[0004] 熊去氧胆酸是用于原发性胆汁郁积性肝硬化、原发性硬化性胆管炎等各种胆汁郁积性肝病的首选药物,主要制成片剂来使用。由于熊去氧胆酸为难溶性药物,制成片剂后期溶出度受到限制。为了顺应患者的适应性,可以将熊去氧胆酸制成有利于药物溶出的液体制剂形式,从而提高熊去氧胆酸的溶出。

[0005] 专利CN107095858报道了一种熊去氧胆酸胶囊及其制备方法,所述熊去氧胆酸胶囊内容物由熊去氧胆酸、粘合剂、填充剂组成,所述粘合剂优选Klucel® EF型和Klucel® EXF型两种型号的羟丙基纤维素,所述填充剂优选PH102型微晶纤维素。该专利通过对粘合剂最佳用量的筛选,采用溶出曲线的F1和F2比较法进行评价,所制得药物与原研产品释放性能一致。但是,该发明所述的是熊去氧胆酸硬胶囊的制备,没有涉及熊去氧胆酸软胶囊,两者属于不同的剂型。且该发明并未对其产品进行稳定性实验考察,故其产品在货架期内的释放性能稳定性无科学的数据支持,本发明通过加速试验、中间条件试验和长期试验考察,证明本发明所述熊去氧胆酸软胶囊在货架期内质量稳定。

[0006] 专利CN102727463报道了一种熊去氧胆酸软胶囊配方及其配制方法,所述熊去氧胆酸软胶囊由熊去氧胆酸、植物油、石蜡和卵磷脂组成,该发明通过与市面流通的熊去氧胆酸片进行溶出度对比,其溶出度优于国产片剂。但是,该发明只进行了溶出度的对比,而药物在人体内的释放、吸收与药物的溶出曲线更为密切,故其对比研究的评价标准比较片面;该发明缺乏对产品的稳定性考察,其货架期质量稳定性尚待考究。

## 发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服现有技术的不足之处而提供一种熊去氧胆酸软胶囊及其制备方法,提高熊去氧胆酸软胶囊的体外释放度,以及产品的质量稳定性。

[0008] 为实现上述目的,本发明采取的技术方案如下:

[0009] 一种熊去氧胆酸软胶囊,包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸10%–40%、植物油45%–84%、稳定剂1%–10%和乳化剂0.1%–5%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶45%–80%、增塑剂10%–40%、着色剂0–0.5%、添加剂0–2.0%、抑菌剂0–1.0%和水5%–15%。

[0010] 本发明的熊去氧胆酸软胶囊组分简单、适应性强、稳定性好、溶出度高,可用于治疗固醇性胆囊结石、胆汁郁积性肝病和胆汁反流性胃炎。

[0011] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸20%–35%、植物油58.5%–75%、稳定剂2%–5%和乳化剂1%–3%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶63.5%–72.8%、增塑剂20%–25%、着色剂0–0.5%、添加剂0–1.0%、抑菌剂0–0.5%和水5–10%。

[0012] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸24%、植物油70%、稳定剂4%和乳化剂2%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶63.5%、增塑剂25%、添加剂1.0%、抑菌剂0.5%和水10%。

[0013] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸25%、植物油71.8%、稳定剂3%和乳化剂0.2%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶67.8%、增塑剂25%、着色剂0.2%、添加剂0.5%、抑菌剂0.5%和水6%。

[0014] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸30%、植物油65%、稳定剂4%和乳化剂1%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶72.8%、增塑剂16%、添加剂1.0%、抑菌剂0.2%和水10%。

[0015] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸35%、植物油58.5%、稳定剂5%和乳化剂1.5%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶66.6%、增塑剂22%、着色剂0.2%、添加剂1.0%、抑菌剂0.2%和水10%。

[0016] 本发明经过调整软胶囊内容物和软胶囊胶皮的配方,进一步提高熊去氧胆酸软胶囊的释放性能。

[0017] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述植物油为大豆油、花生油、玉米油、菜籽油、葵花籽油、椰子油、油茶籽油、小麦胚油、芝麻油、橄榄油中的至少一种;所述乳化剂为吐温、司盘、泊洛沙姆、聚氧乙烯氢化蓖麻油、磷脂、蔗糖酯中的至少一种。

[0018] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述稳定剂为单硬脂酸甘油酯和双硬脂酸甘油酯中的至少一种;所述增塑剂为甘油、山梨醇、麦芽糖醇、甘露醇、丙二醇、聚乙二醇中的至少一种。

[0019] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的优选实施方式,所述着色剂为柠檬黄、亮蓝、氧化铁红、黑氧化铁中的至少一种;所述添加剂为二氧化钛、碳酸钙、滑石粉中的至少一种;所述抑菌剂为羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯中的至少一种。

[0020] 优选地,本发明所选取的熊去氧胆酸为微粉化的原料,其粒径范围: $d(0.9) \leq 10 \mu\text{m}$ 。

[0021] 熊去氧胆酸属于BCS分类第2类药物(低溶解性,高渗透性),原料药的粒度对制剂溶出有较大影响。发明人通过对不同粒度原料药制备的样品进行溶出曲线研究,优选微粉化的原料药,且本发明以微粉化原料药制备的样品溶出曲线优于市面产品,且重现性良好。

[0022] 发明人采用激光粒度仪检测原料的粒度分布,以及采用偏光显微镜法比较原料晶体粉碎前后的微观特征,优选并制订出符合本品处方工艺的原料药粒度分布范围:微粉化原料,采用激光粒度仪检测 $d(0.9) \leq 10 \mu\text{m}$ 。

[0023] 单硬脂酸甘油酯和双硬脂酸甘油酯熔点适宜,在本发明所述用量范围内,其作为软胶囊内容物稳定剂,可以使内容物在常温下呈半固态,使经过微粉化处理的熊去氧胆酸原料均一地分布,可有效避免内容物在贮存过程中出现沉降分层,从而保证了有效期内产品的物理稳定性。

[0024] 通过观察溶出试验现象,本发明所述熊去氧胆酸软胶囊,在 $37^\circ\text{C}$ 溶出介质中,胶皮迅速溶解后,内容物熔散呈混悬液态,在溶出装置搅拌作用下,快速分散至溶出介质中,从而实现快速释放。若采用石蜡作为内容物稳定剂,由于石蜡熔点较高,胶皮溶解后,内容物在溶出介质中仍维持半固态,其包裹的熊去氧胆酸药物释放缓慢,且难以释放完全,从而影响体内吸收。

[0025] 本发明通过对产品的加速试验、中间条件试验和长期试验进行考察,科学地论证了,在本发明所述原料粒径范围,稳定剂优选种类和用量范围内,所制得的熊去氧胆酸软胶囊产品质量稳定,其释放性能优于市面产品。

[0026] 本发明还提供了上述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0027] (1)化胶:使用剪切乳化搅拌机配制添加剂的水混悬液;将着色剂溶于水制成着色剂溶液;将水和增塑剂投入化胶罐中,搅拌,并加热至 $60^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ ,加入抑菌剂,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到 $-0.06 \text{ MPa}$ 以上,继续加热至 $70^\circ\text{C}$ 以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将添加剂的水混悬液和着色剂溶液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到 $-0.06 \text{ MPa}$ 以上,至胶液无气泡;

[0028] (2)配液:将植物油加入配液桶中,在 $50^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ 水浴加热,加入稳定剂,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入乳化剂,过胶体磨3次,水浴加热,水浴温度为 $35^\circ\text{C} \sim 45^\circ\text{C}$ ,搅拌30分钟,得到药液;

[0029] (3)压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至 $-0.06 \text{ MPa}$ 以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度 $35^\circ\text{C} \sim 45^\circ\text{C}$ ,喷体温度 $35^\circ\text{C} \sim 45^\circ\text{C}$ ,胶盒温度 $55^\circ\text{C} \sim 65^\circ\text{C}$ ,胶鼓温度 $12^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ ,胶鼓转速 $0.30 \sim 1.00 \text{ rpm}$ ,主机转速 $2.0 \sim 3.0 \text{ rpm}$ ;

[0030] (4)干燥:控制干燥温度 $18^\circ\text{C} \sim 26^\circ\text{C}$ ,相对湿度 $\leq 45\%$ ,干燥至水分 $< 7\%$ ,收丸;

[0031] (5)抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为 $9 \sim 12 \text{ Hz}$ ,抹丸10分钟;

[0032] (6)铝塑包装:成型温度为 $90^\circ\text{C} \sim 125^\circ\text{C}$ ,热封温度为 $135^\circ\text{C} \sim 170^\circ\text{C}$ 。

[0033] 与现有技术相比,本发明的有益效果为:

[0034] 1)本发明将熊去氧胆酸制成软胶囊,更有利于熊去氧胆酸的溶出,同时具有良好的隔离性能,避免了有效成分的分解与氧化;本发明的熊去氧胆酸软胶囊组分简单、适应性

强、稳定性好,可用于治疗固醇性胆囊结石、胆汁郁积性肝病、胆汁反流性胃炎。

[0035] 2) 本发明的熊去氧胆酸软胶囊不仅体外释放度高,而且产品的质量稳定性更好,通过加速实验、中间条件试验和长期试验6个月考察,其含量、有关物质和崩解时限均符合规定。

### 附图说明

[0036] 图1为实施例5制备的熊去氧胆酸软胶囊与梧露洒的溶出曲线对比图。

### 具体实施方式

[0037] 为更好地说明本发明的目的、技术方案和优点,下面将结合具体实施例对本发明进一步说明。本领域技术人员应当理解,此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0038] 实施例中,所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法,所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

#### [0039] 实施例1

[0040] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸26.5%、大豆油67%、单硬脂酸甘油酯5%和泊洛沙姆1.5%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶60%、甘油30%、柠檬黄0.5%、碳酸钙1.0%、羟苯甲酯0.5%和水8%。

[0041] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0042] (1) 化胶:使用剪切乳化搅拌机配制碳酸钙的水混悬液;将柠檬黄溶于水制成着色剂溶液;将水和甘油投入化胶罐中,搅拌,并加热至60℃,加入羟苯甲酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将碳酸钙的水混悬液和着色剂溶液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0043] (2) 配液:将大豆油加入配液桶中,在50℃水浴加热,加入单硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入泊洛沙姆,过胶体磨3次,水浴温度35℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0044] (3) 压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度35℃,喷体温度45℃,胶盒温度55℃,胶鼓温度15℃,胶鼓转速0.5 rpm,主机转速2.0 rpm;

[0045] (4) 干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0046] (5) 抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为10 Hz,抹丸10分钟;

[0047] (6) 铝塑包装:成型温度为120℃,热封温度为150℃。

#### [0048] 实施例2

[0049] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的

组分:熊去氧胆酸24%、花生油70%、双硬脂酸甘油酯4%和磷脂2%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶63.5%、山梨醇25%、滑石粉1.0%、羟苯乙酯0.5%和水10%。

[0050] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0051] (1)化胶:使用剪切乳化搅拌机配制滑石粉的水混悬液;将水和山梨醇投入化胶罐中,搅拌,并加热至70℃,加入羟苯乙酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将滑石粉的水混悬液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0052] (2)配液:将花生油加入配液桶中,在55℃水浴加热,加入双硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入磷脂,过胶体磨3次,水浴温度40℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0053] (3)压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度35℃,喷体温度45℃,胶盒温度55℃,胶鼓温度20℃,胶鼓转速0.30 rpm,主机转速2.5 rpm;

[0054] (4)干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0055] (5)抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为10 Hz,抹丸10分钟;

[0056] (6)铝塑包装:成型温度为110℃,热封温度为150℃。

[0057] 实施例3

[0058] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸25%、玉米油46.8%、花生油25%、单硬脂酸甘油酯3%和吐温0.2%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶67.8%、丙二醇25%、氧化铁红0.2%、二氧化钛0.5%、羟苯丙酯0.5%和水6%。

[0059] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0060] (1)化胶:使用剪切乳化搅拌机分别配制二氧化钛和氧化铁红的水混悬液,备用;将水和单硬脂酸甘油酯投入化胶罐中,搅拌,并加热至75℃,加入羟苯丙酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将二氧化钛的水混悬液和氧化铁红的水混悬液溶液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0061] (2)配液:将花生油和玉米油加入配液桶中,在60℃水浴加热,加入单硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入吐温,过胶体磨3次,水浴温度45℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0062] (3)压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度40℃,喷体温度45℃,胶盒温度60℃,胶鼓温度18℃,胶鼓转速0.40 rpm,主机转速3.0 rpm;

[0063] (4)干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0064] (5)抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为10 Hz,抹丸10分钟;

[0065] (6)铝塑包装:成型温度为105℃,热封温度为145℃。

[0066] 实施例4

[0067] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸30%、菜籽油30%、花生油35%、单硬脂酸甘油酯4%和蔗糖酯1%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶72.8%、甘露醇16%、滑石粉1.0%、羟苯丁酯0.2%和水10%。

[0068] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0069] (1)化胶:使用剪切乳化搅拌机配制滑石粉的水混悬液;将水和甘露醇投入化胶罐中,搅拌,并加热至80℃,加入羟苯丁酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将滑石粉的水混悬液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0070] (2)配液:将花生油和菜籽油加入配液桶中,在65℃水浴加热,加入单硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入蔗糖酯,过胶体磨3次,水浴温度40℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0071] (3)压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制,加料斗温度45℃,喷体温度45℃,胶盒温度65℃,胶鼓温度12℃,胶鼓转速0.50 rpm,主机转速2.0 rpm;

[0072] (4)干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0073] (5)抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为9 Hz,抹丸10分钟;

[0074] (6)铝塑包装:成型温度为90℃,热封温度为135℃。

[0075] 实施例5

[0076] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸35%、小麦胚油58.5%、单硬脂酸甘油酯5%和吐温1.5%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶66.6%、聚乙二醇22%、柠檬黄0.2%、二氧化钛1.0%、羟苯丙酯0.2%和水10%。

[0077] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0078] (1)化胶:使用剪切乳化搅拌机配制二氧化钛的水混悬液;将柠檬黄溶于水制成着色剂溶液;将水和聚乙二醇投入化胶罐中,搅拌,并加热至70℃,加入羟苯丙酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将二氧化钛的水混悬液和着色剂溶液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0079] (2)配液:将小麦胚油加入配液桶中,在70℃水浴加热,加入单硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入吐温,过胶体磨3次,水浴温度40℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0080] (3)压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度40℃,喷体温度40℃,胶盒温度60℃,胶鼓温度14℃,胶鼓转速0.60 rpm,主机转速2.0 rpm;

[0081] (4) 干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0082] (5) 抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为10 Hz,抹丸10分钟;

[0083] (6) 铝塑包装:成型温度为95℃,热封温度为140℃。

#### [0084] 实施例6

[0085] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸10%、菜籽油30%、葵花籽油54%、单硬脂酸甘油酯1%、蔗糖酯2%和吐温3%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶45%、麦芽糖醇20%、聚乙二醇20%和水15%。

[0086] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0087] (1) 化胶:将水、聚乙二醇、麦芽糖醇投入化胶罐中,搅拌,并加热至65℃,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0088] (2) 配液:将菜籽油和葵花籽油加入配液桶中,在65℃水浴加热,加入单硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入蔗糖酯和吐温,过胶体磨3次,水浴温度40℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0089] (3) 压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度40℃,喷体温度40℃,胶盒温度55℃,胶鼓温度20℃,胶鼓转速0.80 rpm,主机转速3.0 rpm;

[0090] (4) 干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0091] (5) 抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为10 Hz,抹丸10分钟;

[0092] (6) 铝塑包装:成型温度为100℃,热封温度为150℃。

#### [0093] 实施例7

[0094] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸40%、芝麻油20%、油茶籽油25%、单硬脂酸甘油酯10%、聚氧乙烯氢化蓖麻油4%和吐温1%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶80%、聚乙二醇10%、亮蓝0.1%、二氧化钛2.0%、羟苯甲酯1.0%和水6.9%。

[0095] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0096] (1) 化胶:使用剪切乳化搅拌机配制二氧化钛的水混悬液;将亮蓝溶于水制成着色剂溶液;将水和聚乙二醇投入化胶罐中,搅拌,并加热至80℃,加入羟苯甲酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将二氧化钛的水混悬液和着色剂溶液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0097] (2) 配液:将芝麻油和油茶籽油加入配液桶中,在65℃水浴加热,加入单硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入聚氧乙烯氢化蓖麻油和吐温,过胶体磨3次,水浴温度45℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0098] (3) 压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10

分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度45℃,喷体温度40℃,胶盒温度65℃,胶鼓温度15℃,胶鼓转速0.30~1.00 rpm,主机转速3.0 rpm;

[0099] (4)干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0100] (5)抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为12 Hz,抹丸10分钟;

[0101] (6)铝塑包装:成型温度为115℃,热封温度为160℃。

[0102] 实施例8

[0103] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸30%、橄榄油20.5%、椰子油39.4%、单硬脂酸甘油酯10%和司盘0.1%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶80%、甘油13.5%、黑氧化铁0.5%、二氧化钛0.5%、羟苯丙酯0.5%和水5%。

[0104] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0105] (1)化胶:使用剪切乳化搅拌机分别配制二氧化钛和黑氧化铁的水混悬液,备用;将水和甘油投入化胶罐中,搅拌,并加热至70℃,加入羟苯丙酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将二氧化钛的水混悬液和着色剂的水混悬液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0106] (2)配液:将橄榄油和椰子油加入配液桶中,在60℃水浴加热,加入单硬脂酸甘油酯,搅拌至完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入司盘,过胶体磨3次,水浴温度45℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0107] (3)压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度45℃,喷体温度35℃,胶盒温度65℃,胶鼓温度15℃,胶鼓转速1.00 rpm,主机转速3.0 rpm;

[0108] (4)干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0109] (5)抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为12 Hz,抹丸10分钟;

[0110] (6)铝塑包装:成型温度为125℃,热封温度为170℃。

[0111] 实施例9

[0112] 作为本发明所述的熊去氧胆酸软胶囊的一种实施例,本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊包括软胶囊内容物和软胶囊胶皮,其中,所述软胶囊内容物包括以下重量百分比的组分:熊去氧胆酸20%、花生油75%、双硬脂酸甘油酯2%和磷脂3%;所述软胶囊胶皮包括以下重量百分比的组分:明胶63.5%、山梨醇25%、滑石粉1.0%、羟苯乙酯0.5%和水10%。

[0113] 本实施例所述的熊去氧胆酸软胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0114] (1)化胶:使用剪切乳化搅拌机配制滑石粉的水混悬液;将水和山梨醇投入化胶罐中,搅拌,并加热至70℃,加入羟苯乙酯,搅拌至溶解,加入明胶,继续搅拌加热,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,继续加热至70℃以上,直至明胶全部溶解;待明胶溶解后,将滑石粉的水混悬液加入化胶罐中,抽真空,使真空度达到-0.06 MPa以上,至胶液无气泡;

[0115] (2)配液:将花生油加入配液桶中,在55℃水浴加热,加入双硬脂酸甘油酯,搅拌至

完全溶解后,加入熊去氧胆酸,搅拌至分散均匀后,加入磷脂,过胶体磨3次,水浴温度40℃加热,搅拌30分钟,得到药液;

[0116] (3) 压丸:药液使用前,关闭搅拌,抽真空至-0.06 MPa以上,保持负压搅拌脱气10分钟;按以下参数进行胶丸压制:加料斗温度35℃,喷体温度45℃,胶盒温度55℃,胶鼓温度12℃,胶鼓转速0.30 rpm,主机转速2.0~3.0 rpm;

[0117] (4) 干燥:控制干燥温度18℃~26℃,相对湿度≤45%,干燥至水分<7%,收丸;

[0118] (5) 抹丸选丸:将胶丸倒入双层PE塑料袋中,放入喷有95%乙醇的抹丸布,投入软胶囊擦丸抛光机中,设置频率为10 Hz,抹丸10分钟;

[0119] (6) 铝塑包装:成型温度为110℃,热封温度为150℃。

[0120] 1. 溶出度测定

[0121] 取实施例1~5的熊去氧胆酸软胶囊作为实验组,以市售熊去氧胆酸片作为对照组,进行熊去氧胆酸溶出度测定,结果如表1所示。

[0122] 表1 实施例1~5的熊去氧胆酸软胶囊与氧胆酸片的溶出度测定结果

	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	熊去氧胆酸片
熊去氧胆酸溶出度(%)	98	101	99	100	99	42

[0123] 由表1结果可知,实施例1~5的熊去氧胆酸软胶囊的溶出度均为98%~101%之间,明显高于熊去氧胆酸片,本发明的软胶囊更有利于熊去氧胆酸的溶出。

[0124] 2. 自制样品全检

[0125] 对根据实施例5制备的不同批次的熊去氧胆酸软胶囊进行各项目检测,结果如表2所示。

[0126] 表2 三批自制样品结果

项目	限度/标准	结果		
		E00915R	E01015R	E01115R
性状	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色粘稠液体。
崩解	应在20分钟内崩解	8 min	8 min	8 min
装量差异	限度±7.5%,超出限度的不得多于2粒,并不得有1粒超出限度1倍。	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质 (%)	鹅去氧胆酸: ≤1.0%	0.53	0.56	0.56
	胆石酸: ≤0.1%	0.01	0.02	0.02
	胆酸: ≤0.1%	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸: ≤0.1%	未检出	未检出	未检出
	其它最大单个杂质: 报告结果	0.19	0.18	0.17
	其它杂质总量: 报告结果	0.36	0.34	0.33
微生物限度 <sup>注1</sup>	需氧菌总数≤200cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g
	霉菌、酵母菌≤200cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g	<10cfu/g
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	未检出	未检出
含量测定 (%)	含熊去氧胆酸C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> 应为标示量的95.0%~105.0%	98.2	98.4	100.1

[0127] 3. 溶出曲线

[0129] 取实施例5制备的熊去氧胆酸软胶囊与韩国大熊公司上市产品梧露洒熊去氧胆酸软胶囊各12粒,按照溶出度测定法(《中国药典》2015年版四部通则0931第一法)进行操作:

分别量取1000mL溶出介质 (pH7.5的磷酸盐溶液,0.5%吐温80),转速为每分钟100转,依法操作,经取样点(20 min、30 min、45 min、60 min、90 min、120 min)时,各取溶液2 mL,并同时补充相同温度及体积的溶出介质,滤过,精密量取续滤液适量,加溶出介质定量稀释制成一定浓度的熊去氧胆酸的溶液,高效液相色谱法(《中国药典》2015年版四部通则 0512)测定,用十八烷基硅烷键合硅胶为填料,以0.001 mol/L磷酸二氢钾溶液-乙腈(53:47)(用磷酸调节pH 2.0)流动相;柱温35℃;检测波长210 nm;另精密称取熊去氧胆酸对照品(自制,批号:UA1131202,纯度为99.7%),用溶出介质溶解并定量稀释制成每1 mL中约含一定浓度的熊去氧胆酸的溶液,同法测定,分别计算每粒熊去氧胆酸软胶囊在不同时间点的溶出量。实施例5制备的熊去氧胆酸软胶囊与梧露酒溶出曲线对比结果如图1和表3所示。

[0130] 表3 自制样品与梧露酒溶出数据汇总

取样时间点(min)	平均累积溶出度					
	20	30	45	60	90	120
梧露酒 批号:562010	0%	6%	55%	88%	99%	N/A
自制样品 批号:E00915R	0%	88%	96%	98%	98%	100%
自制样品 批号:E01015R	34%	100%	103%	104%	104%	105%
自制样品 批号:E01115R	27%	100%	105%	104%	105%	105%

[0132] 4. 稳定性研究

[0133] 对实施例5制备的不同批次的熊去氧胆酸软胶囊进行稳定性检测。

[0134] 4.1加速试验

[0135] 考察条件:40±2℃,RH75%±5%,结果如表4~6所示。

[0136] 表4 熊去氧胆酸软胶囊(E00915R 批)加速试验数据表

考察项目	限度要求	时间(月)				
		0	1	2	3	6
性状	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	熊去氧胆酸 ≤1.0%	0.53%	0.55%	0.58%	0.56%	0.62%
	胆石酸 ≤0.1%	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%	0.01%
	胆酸 ≤0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸 ≤0.1%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.19%	0.19%	0.18%	0.19%	0.37%
	其他总杂	0.36%	0.34%	0.45%	0.39%	1.31%
含量测定	含熊去氧胆酸 C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> 应为标示量的95.0%~105.0%	98.2%	101.1%	100.5%	98.0%	101.7%
微生物限度	需氧菌总数 ≤2000cfu/g	<10cfu	N/A	N/A	N/A	<10cfu
	霉菌、酵母菌 ≤200cfu/g	<10cfu	N/A	N/A	N/A	<10cfu
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	N/A	N/A	未检出

[0138] 表5 熊去氧胆酸软胶囊(E01015R 批)加速试验数据表

考察项目	限度要求	时间 (月)				
		0	1	2	3	6
性状	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸 $\leq 1.0\%$	0.56%	0.54%	0.59%	0.57%	0.58%
	胆石酸 $\leq 0.1\%$	0.02%	0.01%	0.02%	0.02%	0.01%
	胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.18%	0.18%	0.18%	0.18%	0.27%
	其他总杂	0.34%	0.27%	0.39%	0.35%	1.02%
含量测定	含熊去氧胆酸 $C_{24}H_{40}O_4$ 应为标示量的95.0%~105.0%	98.4%	102.9%	100.6%	101.2%	99.4%
微生物限度	需氧菌总数 $\leq 2000cfu/g$	<10cfu	N/A	N/A	N/A	<10cfu
	霉菌、酵母菌 $\leq 200cfu/g$	<10cfu	N/A	N/A	N/A	<10cfu
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	N/A	N/A	未检出

[0139]

[0140] 表6 熊去氧胆酸软胶囊(E01115R 批)加速试验数据表

考察项目	限度要求	时间 (月)				
		0	1	2	3	6
性状	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸 $\leq 1.0\%$	0.56%	0.55%	0.59%	0.54%	0.62%
	胆石酸 $\leq 0.1\%$	0.02%	0.01%	0.02%	0.02%	0.02%
	胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.17%	0.16%	0.17%	0.17%	0.27%
	其他总杂	0.33%	0.27%	0.38%	0.32%	1.04%
含量测定	含熊去氧胆酸 $C_{24}H_{40}O_4$ 应为标示量的95.0%~105.0%	100.1%	101.2%	104.0%	102.7%	103.7%
微生物限度	需氧菌总数 $\leq 2000cfu/g$	<10cfu	N/A	N/A	N/A	<10cfu
	霉菌、酵母菌 $\leq 200cfu/g$	<10cfu	N/A	N/A	N/A	<10cfu
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	N/A	N/A	未检出

[0141]

[0142] 4.2中间条件试验

[0143] 考察条件:30±2℃,RH65%±5%,结果如表7~9所示。

[0144] 表7 熊去氧胆酸软胶囊(E00915R 批)中间条件试验数据表

考察项目	限度要求	时间(月)		
		0	3	6
性状	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸≤1.0%	0.53%	0.58%	0.65%
	胆石酸≤0.1%	0.01%	0.02%	0.01%
	胆酸≤0.1%	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸≤0.1%	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.19%	0.19%	0.17%
	其他总杂	0.36%	0.26%	0.36%
含量测定	含熊去氧胆酸C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> 应为标示量的95.0%~105.0%	98.2%	97.4%	98.2%
微生物限度	需氧菌总数≤2000cfu/g	<10cfu	N/A	<10cfu
	霉菌、酵母菌≤200cfu/g	<10cfu	N/A	<10cfu
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	未检出

[0146] 表8 熊去氧胆酸软胶囊(E01015R 批)中间条件试验数据表

考察项目	限度要求	时间(月)		
		0	3	6
性状	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊,内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸≤1.0%	0.56%	0.58%	0.64%
	胆石酸≤0.1%	0.02%	0.02%	0.02%
	胆酸≤0.1%	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸≤0.1%	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.18%	0.18%	0.16%
	其他总杂	0.34%	0.25%	0.34%
含量测定	含熊去氧胆酸C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub> 应为标示量的95.0%~105.0%	98.4%	98.7%	99.7%
微生物限度	需氧菌总数≤2000cfu/g	<10cfu	N/A	<10cfu
	霉菌、酵母菌≤200cfu/g	<10cfu	N/A	<10cfu
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	未检出

[0148] 表9 熊去氧胆酸软胶囊(E01115R 批)中间条件试验数据表

[0149]

考察项目	限度要求	时间 (月)		
		0	3	6
性状	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸 $\leq 1.0\%$	0.56%	0.57%	0.62%
	胆石酸 $\leq 0.1\%$	0.02%	0.02%	0.02%
	胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.17%	0.17%	0.14%
	其他总杂	0.33%	0.23%	0.35%
含量测定	含熊去氧胆酸 $C_{24}H_{40}O_4$ 应为标示量的95.0%~105.0%	100.1%	100.9%	101.8%
微生物限度	需氧菌总数 $\leq 2000\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	霉菌、酵母菌 $\leq 200\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	未检出

[0150] 4.3长期试验

[0151] 考察条件:  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , RH60% $\pm 10\%$ , 结果如表10~12所示。

[0152] 表10 熊去氧胆酸软胶囊(E00915R 批)长期试验数据表

[0153]

考察项目	限度要求	时间 (月)		
		0	3	6
性状	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸 $\leq 1.0\%$	0.53%	0.55%	0.58%
	胆石酸 $\leq 0.1\%$	0.01%	0.02%	0.01%
	胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.19%	0.20%	0.17%
	其他总杂	0.36%	0.31%	0.34%
含量测定	含熊去氧胆酸 $C_{24}H_{40}O_4$ 应为标示量的95.0%~105.0%	98.2%	97.9%	97.3%
微生物限度	需氧菌总数 $\leq 2000\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	霉菌、酵母菌 $\leq 200\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	未检出

[0154] 表11 熊去氧胆酸软胶囊(E01015R 批)长期试验数据表

考察项目	限度要求	时间 (月)		
		0	3	6
性状	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸 $\leq 1.0\%$	0.56%	0.56%	0.61%
	胆石酸 $\leq 0.1\%$	0.02%	0.02%	0.01%
	胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.18%	0.19%	0.16%
	其他总杂	0.34%	0.25%	0.32%
含量测定	含熊去氧胆酸 $C_{24}H_{40}O_4$ 应为标示量的95.0%~105.0%	98.4%	99.2%	98.1%
微生物限度	需氧菌总数 $\leq 2000\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	霉菌、酵母菌 $\leq 200\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	未检出

[0155] 表12 熊去氧胆酸软胶囊(E01115R 批)长期试验数据表

考察项目	限度要求	时间 (月)		
		0	3	6
性状	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。	本品为软胶囊, 内容物为白色至类白色粘稠液体。
崩解时限	应在20分钟内崩解	符合规定	符合规定	符合规定
有关物质	鹅去氧胆酸 $\leq 1.0\%$	0.56%	0.57%	0.60%
	胆石酸 $\leq 0.1\%$	0.02%	0.02%	0.01%
	胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	去氧胆酸 $\leq 0.1\%$	未检出	未检出	未检出
	其他单一杂质	0.17%	0.17%	0.15%
	其他总杂	0.33%	0.22%	0.31%
含量测定	含熊去氧胆酸 $C_{24}H_{40}O_4$ 应为标示量的95.0%~105.0%	100.1%	102.6%	100.1%
微生物限度	需氧菌总数 $\leq 2000\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	霉菌、酵母菌 $\leq 200\text{cfu/g}$	$< 10\text{cfu}$	N/A	$< 10\text{cfu}$
	每克样品大肠埃希菌不得检出	未检出	N/A	未检出

[0158] 发明人经过试验发现, 实施例6~9的熊去氧胆酸软胶囊的质量稳定性与实施例5的熊去氧胆酸软胶囊的质量稳定性基本相同。

[0159] 由以上检测结果可知, 本发明将熊去氧胆酸制成软胶囊, 更有利于熊去氧胆酸的溶出, 同时具有良好的隔离性能, 避免了有效成分的分解与氧化; 本发明的熊去氧胆酸软胶囊组分简单、适应性强。本发明的熊去氧胆酸软胶囊不仅体外释放度高, 而且产品的质量稳定性更好, 通过加速实验、中间条件试验和长期试验6个月考察, 其含量、有关物质和崩解时

限均符合规定。

[0160] 最后所应当说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非对本发明保护范围的限制,尽管参照较佳实施例对本发明作了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的实质和范围。

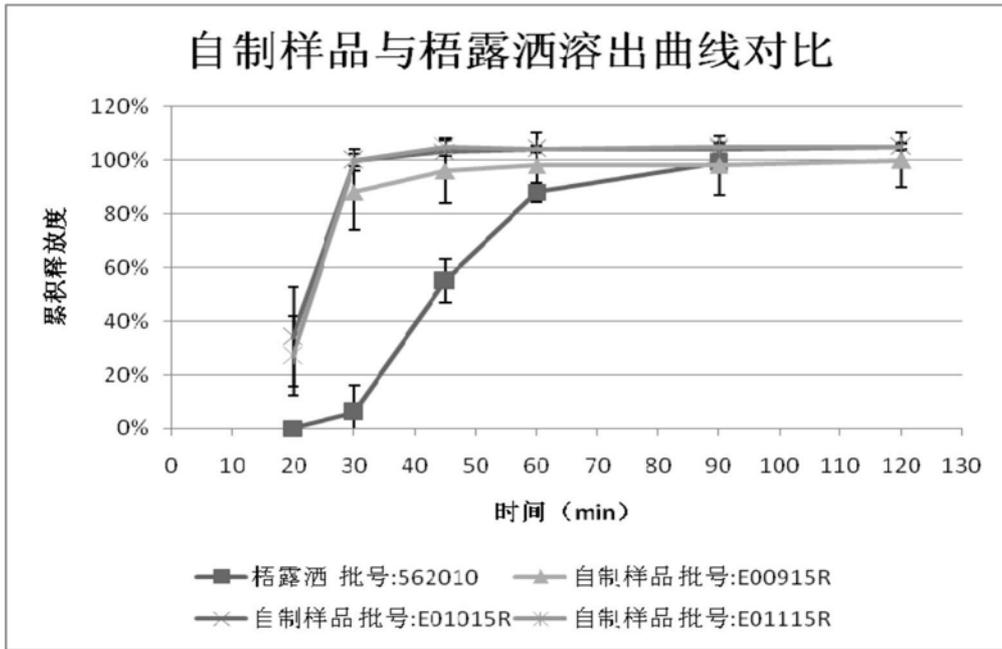


图1