

熊去氧胆酸软胶囊的制备工艺研究

邹华生,刘新红,仲婕,周婷婷(浙江九旭药业有限公司,浙江 金华 321016)

摘要:目的 研究熊去氧胆酸软胶囊的制备工艺。方法 通过不同处方与工艺对比研究,确定本制剂处方及制备方法,并进行中试试验。结果 以大豆油为基质,蜂蜡为助悬剂,80 ℃混匀,室温下压丸,处方组成及制备工艺合理,制剂稳定。结论 工艺可行,适合工业化生产。

关键词:熊去氧胆酸;软胶囊;制剂工艺;高效液相色谱法

中图分类号:R944.5 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2009)04-0297-03

Study on the Prepared Technology of Ursodeoxycholic Acid Soft Capsules

ZOU Huasheng, LIU Xinhong, ZHONG Jie, ZHOU Tingting(*Zhejiang Jiuxu Pharmaceutical Co., Ltd., Jinhua 321016, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the preparation technology of ursodeoxycholic acid soft capsules. **METHODS** With using different formulation and process, the ursodeoxycholic acid soft capsules were prepared, then the best were selected in the pilot preparation. **RESULTS** By mixing ursodeoxycholic acid and soybean oil and beeswax at 80 ℃ and preparing at room temperature. The formulations and process was reasonable. The finished product was stable. **CONCLUSION** This prepared technology is compatible with industrialisation.

KEY WORDS: ursodeoxycholic acid; soft capsules; technology of pharmaceutics; HPLC

熊去氧胆酸为亲水性胆汁酸,具有利胆、细胞保护、抗凋亡、抗氧化和免疫调节等作用,自1957年应用于临床以来,现已广泛地用于临床各种肝病

治疗,取得较好的疗效^[1]。软胶囊软润,较片剂、胶囊剂易吞服,患者易接受;在体内囊壳崩解后内容物呈液态或混悬态,不需润湿就能与胃液或肠液混合,

作者简介:邹华生,男,主管中药师 Tel:13335798737 E-mail:zouhuasheng2@yahoo.com.cn

有利于吸收。目前,熊去氧胆酸软胶囊国内企业尚未注册申报,但药审中心已受理进口注册申报。

1 仪器与试药

1.1 仪器

80-2 离心机(上海分析器械厂);LC-2010A_{HT} 高效液相色谱仪(日本岛津公司);AG135 电子天平(Mettler Toledo);JH504 胶磨机(温州市胶体磨厂);RGY6-20 软胶囊制丸机及整套生产设备(北京长征天明高科有限公司)。

1.2 试药

熊去氧胆酸(药用,天津太平洋化学制药有限公司);大豆油(药用,铁岭北亚药用油有限公司);其他辅料均为药用辅料。熊去氧胆酸对照品(批号:0755-9003,供鉴定或含量测定用,中国药品生物制品检定所);乙腈为色谱纯;其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 处方及制备

处方:熊去氧胆酸 150 g,大豆油 300 g,蜂蜡 10 g,制成 1 000 丸的内容物;囊皮为明胶-甘油-水=1:0.4:1。

制法:称取处方量的大豆油,并称取处方量的熊去氧胆酸加入大豆油中,搅拌,水浴加热至约 80 ℃,称取处方量的蜂蜡,加入药液中,水浴 80 ℃保温 0.5 h 以上,并不断搅拌,过胶磨机,药液放置,冷却至 25 ℃,压制胶丸,25 ℃定型 2~3 h,30 ℃干燥 18~24 h,即得。

2.2 含量测定方法

2.2.1 色谱条件 Shim-pack ODS(150 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱;以 0.025 mol·L⁻¹磷酸溶液-乙腈(50:50),用 20% 氢氧化钠调节 pH 值到 3.0 为流动相,检测波长 205 nm;流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 40 ℃^[2]。

2.2.2 测定方法 取熊去氧胆酸软胶囊内容物约 300 mg,精密称定,每次 5 mL 石油醚提取 2 次,离心分离弃去石油醚提取液,残渣挥干,用甲醇溶解并转移至 50 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度作为供试品溶液,精密吸取 10 μL 注入液相色谱仪;另取熊去氧胆酸对照品液(每 1 mL 含熊去氧胆酸 2 mg),注入液相色谱仪,以外标法计算本品每粒含熊去氧胆酸的含量。

2.2.3 专属性试验 分别吸取对照品溶液供试品溶液、阴性各 10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,结果表明阴性无干扰。

2.2.4 线性关系与线性范围 精密称取熊去氧胆酸对照品 200 mg,置 50 mL 量瓶中,加甲醇溶解并

稀释至刻度,摇匀;分别精密量取 2,3.5,5,6.5,8 mL 置 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀。分别精密量取上述溶液各 10 μL 注入液相色谱仪中,记录色谱图,以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标,作线性回归。线性方程为 $Y = 109\,440.8X - 10\,862.2$ ($r = 0.999\,1$);结果表明熊去氧胆酸进样量在 0.8~3.2 mg·mL⁻¹ 内呈现良好的线性关系。

2.2.5 仪器精密度试验 精密吸取对照品溶液 10 μL 注入液相色谱仪中,记录色谱图,重复 6 次,计算主峰面积,其 RSD 为 0.32%。

2.2.6 重复性试验 精密取同一批号的本品内容物 5 份,每份 300 mg,按“2.2.2”项下方法测定,计算每粒熊去氧胆酸的含量,其 RSD 为 0.31%。

2.2.7 加样回收率试验 取已知含量的熊去氧胆酸软胶囊内容物(32.61%),精密称定,精密加入熊去氧胆酸对照品(1.564 mg·mL⁻¹),使总熊去氧胆酸量约为 120、100、80 mg 各 3 份,挥干甲醇后,分别加 5 mL 石油醚提取 2 次,分离弃去石油醚提取液,残渣挥干,用甲醇溶解并转移至 50 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。取上述溶液各 10 μL 注入液相色谱仪中,记录色谱图。平均回收率为 100.2%,RSD=0.35% ($n=9$)。

2.3 制备工艺研究

2.3.1 大豆油比例的确定 取熊去氧胆酸 10 g,分别加不同比例的大豆油,搅拌混匀,观察混悬液的稳定性、流动性等。结果:大豆油用量为 1:2 时具有相对较适宜流动性和稳定性,但稳定性还需要提高。

2.3.2 蜂蜡用量的选择 混悬液稳定性系通过测定沉降容积来考察,表达式为 $F = H_a/H_o$, H_a 为每隔一定时间沉降物的高度, H_o 为混悬液分散相的原始高度, F 值越大则稳定性越好。混悬液常需加助悬剂增加稳定性,蜂蜡是常用的油性助悬剂。分别取熊去氧胆酸 15 g 与 30 g 大豆油混合,80 ℃下分别加入不同量的蜂蜡,混匀后观察稳定性(见表 1)结果表明:蜂蜡用量在 0.25~0.50 g 时,混悬液的稳定性差,在 1.0 g 及以上时稳定性良好,故选择蜂蜡用量为 1.0 g,百分比为 2.22%。

表 1 混悬液稳定性结果

Tab 1 Results of the turbid dangerous liquid stability

蜂蜡用量/g	2 h F 值	3 h F 值	12 h F 值	48 h F 值
0.25	0.84	0.76	0.71	0.66
0.50	0.92	0.88	0.82	0.79
0.75	0.95	0.93	0.91	0.87
1.00	0.99	0.99	0.98	0.96
1.25	0.99	0.99	0.98	0.97

2.3.3 混悬液的流动性考察 软胶囊药液的囊化条件,除混悬液具有良好的稳定性外,还必须具备在一定时间内在规定制丸温度下(25 ± 2)℃有适宜的流动性,才能保证囊化的顺利进行,故必须测定混悬液的凝结点。取熊去氧胆酸 150 g 与 300 g 大豆油混合,80℃下加入 10 g 蜂蜡,混匀,室内温度 23℃。混悬液流动性考察结果:混合物放置 55 min 内呈流动性好、均匀的混悬态,55 min 后,即开始凝结(药液 27℃),流动性良好;120 min 时,成为半固态,不流动;120 min 后为半固态,在搅拌或振摇后则变为流动性良好的“液态”,即本品具有触变胶的特性。试验表明,此混合物凝结点为 27℃,有可满足药液囊化的流动性。

2.3.4 囊皮、丸形的选择 熊去氧胆酸软胶囊内容物为白色粉末,对光稳定。因此,以常用的胶皮配方^[3]即可。胶皮配比为明胶-甘油-水(1:0.4:1),设计外形为橄榄形,以市售 150 mg 片为参照规格计,内容物为 460 mg·丸⁻¹。

2.3.5 压制与干燥 喷体温度 40~44℃压制,25℃定型 2~3 h 后,于 30℃用转笼干燥 18~24 h^[3],即可。

2.3.6 中试试验 根据选定的工艺,中试生产 3 批(20080201、20080202、20080203)每批 2 万丸,共 6 万丸,每批成品率均为 90% 以上,重点控制指标数据如下(见表 2),其他各检测指标符合中国药典软胶囊剂项下的质量要求,适合工业化生产。

表 2 3 批中试试验产品质量考察重点指标($n=3$)

批号	装量差异	崩解时限/min	含量/%
20080201	$\pm 4.9\%$	8	99.8
20080202	$\pm 4.8\%$	8	101.2
20080203	$\pm 4.8\%$	8	100.8
规定值	$\pm 10\%$	<1 h	95~105

2.3.7 稳定性考察 按照药品稳定性研究指导原则,对试制样品进行影响因素试验,阴凉处留样,30℃/65% RH 加速稳定性试验,考察了性状、鉴别、崩解时限、含量、降解物、微生物限。结果表明:影响因素试验各条件下考察 10 d,制剂质量无变化;6 个月稳定性考察,制剂质量无变化。

3 讨论

3.1 规格的选择

国内已批准的熊去氧胆酸片及胶囊规格均有 50 mg 和 150 mg 2 种规格;其用法用量是成人(按 60 kg)口服一般为 10 mg·kg⁻¹,早、晚进餐时分次给予。结合已有熊去氧胆酸制剂规格和用法选定为

150 mg·丸⁻¹,早、晚各 2 粒,较为适宜。

3.2 内容物配方的选择

软胶囊常用基质可分为 2 类,即水溶性的与油溶性的,水溶性以 PEG₄₀₀ 为常用,油溶性常用色拉油、玉米油、棕榈油、大豆油。本品以 PEG₄₀₀ 作为基质时,内容物较易配制,但制丸后胶丸硬化且放置后胶皮易老化,不宜选择。以色拉油为基质时较难制得稳定性的内容物,以玉米油、棕榈油、大豆油均可制得相对适宜内容物,但玉米油、棕榈油成本较大豆油高,所以选大豆油为基质。混悬液通常需加助悬剂来增加稳定性,蜂蜡是一种常用的油性助悬剂。蜂蜡是药典收载品种,在药剂中用作糖衣片抛光剂、油膏基质、乳膏剂的增稠剂、油包水乳剂的稳定剂,除与氯化剂、碱有配伍反应外,性质稳定。毒性低,一般公认是安全的,因此选择蜂蜡作助悬剂,其用量通过试验确定。

3.3 制丸条件的选择

压制、定型与干燥工艺对软胶囊的装量差异、外观形状、成品得率均有较大影响。本品内容物为混悬液,压制时喷体温度低于 40℃时装量差异大,不宜选择,而喷体温度高于 45℃时外形差;定型工艺少于 2 h 外形易变化,定型 3 h 外形已固定;本品干燥条件采用软胶囊通用干燥条件即可。

3.4 HPLC 测定样品制备方法的选择

熊去氧胆酸原料不溶于水也不溶于极性小的有机溶剂,能溶解于甲醇。但本品中有大量的大豆油,大豆油在甲醇等极性大的有机溶剂中溶解度太小,因而不能直接制备供试品溶液。曾以甲醇-氯仿(1:4,1:10)、氯仿与丙酮、乙醚、石油醚多种比例制备,结果只有石油醚可除去蜂蜡和大豆油,适合制备供试品,对主药测定无干扰。熊去氧胆酸软胶囊加石油醚后,主药与石油醚分离较慢,所以通过离心加速分离;试验以石油醚 3,5,7 mL 分别洗 1 次、2 次、3 次,结果以 5 mL 洗 2 次较稳定,重复性好。

REFERENCES

[1] LIU Y H. Application of ursodeoxycholic acid in treatment of liver diseases[J]. Mod Diagn Treat(现代诊断与治疗),2002, 13(5):294-295.

[2] ZHANG X Y, LIN X H, CHEN L. Determination of ursodeoxycholic acid content in ursodeoxycholic acid tablets by RP-HPLC[J]. J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2004,20(5):494-495.

[3] DAI Y. The general situation and prepared technology of soft capsules[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药). 1995, 26(9):34-35.