



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103585253 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 19

(21) 申请号 201310528936. 7

A61K 31/714(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 10. 31

A61K 31/355(2006. 01)

(71) 申请人 周有财

地址 150001 黑龙江省哈尔滨市南岗区东大
直街 261 号

(72) 发明人 周有财

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250

代理人 张杰

(51) Int. Cl.

A61K 36/48(2006. 01)

A61K 9/48(2006. 01)

A61P 1/16(2006. 01)

A23L 1/302(2006. 01)

A61K 31/455(2006. 01)

A61K 31/51(2006. 01)

A61K 31/525(2006. 01)

A61K 31/4415(2006. 01)

权利要求书4页 说明书25页

(54) 发明名称

一种六维磷脂软胶囊及其应用

(57) 摘要

本发明公开了一种六维磷脂软胶囊及其应用,所述六维磷脂软胶囊的原料药组成为:大豆磷脂粉 1-100 份、烟酰胺 2-8 份、维生素 B₁0. 5-2 份、维生素 B₂0. 5-2 份、维生素 B₆0. 5-2 份、维生素 B₁₂0. 5-2×10⁻³份、维生素 E0. 5-2 份、大豆油 5-120 份。所述六维磷脂软胶囊的原料药通过以大豆磷脂粉和大豆油为原料代替现有技术中以液态磷脂为原料制备软胶囊,获得的六维磷脂软胶囊更加均质、不分层,具有长期稳定性好的显著效果。

1. 一种六维磷脂软胶囊,其特征在于,所述软胶囊的原料药组成为:

大豆磷脂粉 1-100 重量份;

烟酰胺 2-8 重量份;

维生素 B₁ 0.5-2 重量份;

维生素 B₂ 0.5-2 重量份;

维生素 B₆ 0.5-2 重量份;

维生素 B₁₂ 0.5-2×10⁻³ 重量份;

维生素 E 0.5-2 重量份;

大豆油 5-120 重量份。

2. 根据权利要求 1 所述的六维磷脂软胶囊,其特征在于,所述软胶囊的原料药的组成为:

大豆磷脂粉 50 重量份;

烟酰胺 5 重量份;

维生素 B₁ 1 重量份;

维生素 B₂ 1 重量份;

维生素 B₆ 1 重量份;

维生素 B₁₂ 1×10⁻³ 重量份;

维生素 E 1 重量份;

大豆油 57 重量份; 或

大豆磷脂粉 84.7 重量份;

烟酰胺	8.5 重量份；
维生素 B ₁	1.7 重量份；
维生素 B ₂	1.7 重量份；
维生素 B ₆	1.7 重量份；
维生素 B ₁₂	1.7×10^{-3} 重量份；
维生素 E	1.7 重量份；
大豆油	103 重量份。

3. 根据权利要求1或2所述的六维磷脂软胶囊，其特征在于，由所述原料药按照常规工艺、添加常规辅料制备得到。

4. 根据权利要求1-3任一所述的六维磷脂软胶囊，其特征在于，由如下方法制备得到：

(1) 按照选定的重量份数取所述大豆磷脂粉、大豆油、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 及维生素 E，备用；

(2) 先加入所述大豆油，随后加入所述大豆磷脂粉搅拌均匀，加入混匀后的所述烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆ 及维生素 B₁₂，搅拌均匀，再以 70-90r/min 的转速搅拌混匀；将上述混合药液进行胶体磨研磨处理，并将研磨后的药液边搅拌边加入所述维生素 E，搅拌混匀，得到所需的内容物药液，备用；

(3) 取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊。

5. 根据权利要求1-4任一所述的六维磷脂软胶囊，其特征在于：

所述步骤(1)中，还包括将所述烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 分别过 50-200 目筛的步骤。

6. 根据权利要求1-5任一所述的六维磷脂软胶囊，其特征在于，所述步骤(2)具体包括：

取占所述大豆油总量 75-85% 的大豆油，随后加入所述大豆磷脂粉搅拌均匀，进行胶体磨研磨处理，加入 0.01-1.5 重量份的硅油，浸泡搅拌 12 时以上，冷却至室温，加入混匀后的所述烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆ 及维生素 B₁₂，搅拌均匀，以 70-90r/min 的转速搅拌混匀；取占所述大豆油总量 3-8% 的大豆油及 0.03-3.5 重量份的蜂蜡，加热熔化后，再加入冷却的占所述大豆油总量 4-9% 的大豆油，得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀；将上述混合药液进行胶体磨研磨处理，并将研磨后的药液边搅拌边加入所述维生素 E 和占所述大豆油总量 3-8% 的大豆油的混合物，再加入 0.03-3.5 重量份的硅油，搅拌混匀，得到所需内容物药液，备用。

7. 根据权利要求6所述的六维磷脂软胶囊，其特征在于，所述步骤(2)具体包括：

取占所述大豆油总量 81.5% 的大豆油，随后加入所述大豆磷脂粉搅拌均匀，进行胶体磨研磨处理，加入 0.65 重量份的硅油，浸泡搅拌 12 时以上，冷却至室温，加入混匀后的所述

烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆ 及维生素 B₁₂, 搅拌均匀, 以 80r/min 的转速搅拌混匀; 取占所述大豆油总量 5.9% 的大豆油及 1.67 重量份的蜂蜡, 加热熔化后, 再加入冷却的占所述大豆油总量 6.7% 的大豆油, 得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀; 将上述混合药液进行胶体磨研磨处理, 并将研磨后的药液边搅拌边加入所述维生素 E 和占所述大豆油总量 5.9% 的大豆油的混合物, 再加入 1.67 重量份的硅油, 搅拌混匀, 得到所需内容物药液, 备用。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的六维磷脂软胶囊, 其特征在于, 所述步骤 (3) 具体包括:

(3-1) 色素液制备: 取柠檬黄 0.007-0.7 重量份、亮兰 0.0008-0.1 重量份、胭脂红 0.0027-0.3 重量份和二氧化钛 0.05-11 重量份, 加入纯化水 0.11-16 重量份中搅匀, 再加入甘油 0.16-20 重量份搅匀, 配好后倒入胶体磨中研磨 30-40 分钟, 制得色素液;

(3-2) 溶胶: 取纯化水 7-900 重量份投入化胶罐中, 加热至 50-55℃ 时, 搅拌下加入甘油 3-450 重量份, 缓慢加入明胶 8-900 重量份, 继续升温至 80-90℃, 待明胶全部溶解后, 加入羟苯乙酯醇溶液 0.02-4 体积份, 再加入步骤 (3-1) 制得的色素溶液搅匀, 待溶成均匀的胶液后, 再进行真空除水处理至真空度达 0.08-0.085Mpa, 待罐温达到 80-90℃, 真空度不上升时, 继续抽真空 30-50 分钟, 将溶化好的胶用 60-100 目尼龙网过滤, 置于事先预热 50-60℃ 的电保温供胶罐中, 保温 5-8 小时, 备用;

(3-3) 压丸: 分别控制明胶盒温度 55-65℃, 保温罐温度 55-65℃, 喷体温度 40-52℃, 冷风机温度 10-22℃, 控制供胶罐压力 0.01-0.04Mpa, 胶皮厚度 0.9-1.5 mm, 并将所述步骤 (2) 中制备得到的内容物药液定量供给, 装量范围为 666-774mg/粒, 胶囊封装成丸, 并通过通风转笼定型胶丸;

(3-4) 洗丸: 将定型的胶丸装入晾丸盘内, 送入洗丸室, 用 95% 乙醇洗丸, 使胶丸表面无油腻;

(3-5) 干燥: 将洗好的胶丸置于干燥室, 控制温度 21-25℃, 湿度 50% 以下进行干燥处理;

(3-6) 包衣: 取表面光亮的胶丸放入包衣锅内进行预热, 调节包衣液喷量 200-400g/min 及温度为 10-30℃; 调整所述包衣机的温度, 进风温度控制在 70-90℃, 出风温度控制在 40-60℃, 雾气压力为 0.3-0.6Mpa 和转速为 5-9rpm, 进行自动包衣, 得到所需的软胶囊。

9. 根据权利要求 8 所述的六维磷脂软胶囊, 其特征在于, 所述步骤 (3) 具体包括:

(3-1) 色素液制备: 取柠檬黄 0.36 重量份、亮兰 0.047 重量份、胭脂红 0.139 重量份和二氧化钛 4.16 重量份, 加入纯化水 6.94 重量份中搅匀, 再加入甘油 9.72 重量份搅匀, 配好后倒入胶体磨中研磨 30-40 分钟, 制得色素液;

(3-2) 溶胶: 取纯化水 416.6 重量份投入化胶罐中, 加热至 53℃ 时, 搅拌下加入甘油 194.4 重量份, 缓慢加入明胶 444 重量份, 继续升温至 85℃, 待明胶全部溶解后, 加入羟苯乙酯醇溶液 2 体积份, 再加入步骤 (3-1) 制得的色素溶液搅匀, 待溶成均匀的胶液后, 再进行真空除水处理至真空度达 0.083Mpa, 待罐温达到 85℃, 真空度不上升时, 继续抽真空 40 分钟, 将溶化好的胶用 80 目尼龙网过滤, 置于事先预热 55℃ 的电保温供胶罐中, 保温 6.5 小时, 备用;

(3-3) 压丸: 分别控制明胶盒温度 60℃, 保温罐温度 60℃, 喷体温度 46℃, 冷风机温度 16℃, 控制供胶罐压力 0.025Mpa, 胶皮厚度 1.2 mm, 并将所述步骤 (2) 中制备得到的内容物

药液定量供给,装量范围为 720mg/粒,胶囊封装成丸,并通过通风转笼定型胶丸;

(3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

(3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室,控制温度 23℃,湿度 50% 以下进行干燥处理;

(3-6)包衣:取表面光亮的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节包衣液喷量 300g/min 及温度为 18-26℃;调整所述包衣机的温度,进风温度控制在 80℃,出风温度控制在 50℃,雾气压力为 0.45Mpa 和转速为 7rpm,进行自动包衣,得到所需的软胶囊。

10. 权利要求 1-9 任一所述的软胶囊用于制备治疗慢性肝损伤及病理性肝损伤药物中的应用。

一种六维磷脂软胶囊及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药品及营养保健品,具体地说涉及一种六维磷脂软胶囊及其应用。

背景技术

[0002] 大豆磷脂制品被世界各国列为安全的、多用途的天然食品添加剂。在医药保健品中,磷脂作为天然物质的重要特征进一步受到重视,它即可作为只治疗多种疾病的活性成分,又可作为制备含有各种药物制剂的调理剂和乳化剂,还可以利用磷脂形成脂质体的性质,运用于药剂的传递或输送系统中。磷脂对人体的健康与疾病防治的重要性主要是对神经系统、心血管系统、免疫系统和储存与输送脂类器官起治疗和保护作用,如动脉硬化、高血压、心脏病、肥胖病、糖尿病及癌症等现代病以及由血中胆固醇和甘油三酯过高引起的心肌梗塞、脑栓塞、脑溢血,缺血性心脏病等均可用磷脂治疗。磷脂还有健脑、防衰老、肾、肝、胃保健、美容、补血等保健功能。

[0003] 现有的大豆磷脂主要分为固态磷脂和液态磷脂,固态磷脂一般指不含油的大豆磷脂粉,纯度最高可达 97% 以上;而液态磷脂为初级提纯产品,含大豆油 50%-60%,可视为大豆磷脂粉与大豆油加工提纯而成。两种大豆磷脂主要功效成分为磷脂酰胆碱、脑磷脂和肌醇磷脂。在制备磷脂制品尤其是磷脂软胶囊中,液态磷脂以其无可比拟的形态优势成为磷脂原料的不二选择。

[0004] 国家药典委员会批准命名为六维磷脂软胶囊的肝病治疗用药是黑龙江澳利达制药集团的明星产品,其内容物为棕黄色油状液体,为软胶囊剂型。每粒胶囊含有 300mg 大豆磷脂、30mg 烟酰胺、6mg 维生素 B₁、6mg 维生素 B₂、6mg 维生素 B₆、26 μg 维生素 B₁₂ 以及 6mg 维生素 E。所述软胶囊制备中,所述的大豆磷脂即是选用常规的液态磷脂制备而成。

[0005] 但是,在所述六维磷脂软胶囊产品的运输及销售过程中发现,经常会发现长时间储存后所述软胶囊的内容物出现分层、不均质等内容物不稳定的现象,严重影响了所述软胶囊的形态及药用效果。

发明内容

[0006] 为此,本发明所要解决的技术问题在于所述六维磷脂软胶囊长时间储存后,其内容物易出现分层及不均质现象的问题,进而提供一种性状稳定的六维磷脂软胶囊。

[0007] 为解决上述技术问题,本发明提供了一种六维磷脂软胶囊,所述软胶囊的原料药的组成为:

[0008]

大豆磷脂粉	1-100 重量份；
烟酰胺	2-8 重量份；
维生素 B ₁	0.5-2 重量份；
维生素 B ₂	0.5-2 重量份；
维生素 B ₆	0.5-2 重量份；
维生素 B ₁₂	0.5-2×10 ⁻³ 重量份；
维生素 E	0.5-2 重量份；
大豆油	5-120 重量份。

[0009] 优选的,所述六维磷脂软胶囊的原料药的组成为：

[0010]

大豆磷脂粉	50 重量份；
烟酰胺	5 重量份；
维生素 B ₁	1 重量份；
维生素 B ₂	1 重量份；
维生素 B ₆	1 重量份；
维生素 B ₁₂	1×10 ⁻³ 重量份；
维生素 E	1 重量份；
大豆油	57 重量份； 或
大豆磷脂粉	84.7 重量份；

[0011]

烟酰胺	8.5 重量份；
维生素 B ₁	1.7 重量份；
维生素 B ₂	1.7 重量份；
维生素 B ₆	1.7 重量份；
维生素 B ₁₂	1.7×10^{-3} 重量份；
维生素 E	1.7 重量份；
大豆油	103 重量份。

[0012] 由上述的六维磷脂软胶囊按照常规工艺、添加常规辅料制备得到所述六维磷脂软胶囊。

[0013] 在上述六维磷脂软胶囊中，由如下步骤制备得到：

[0014] (1) 按照选定的重量份数取所述大豆磷脂粉、大豆油、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 及维生素 E，备用；

[0015] (2) 先加入所述大豆油，随后加入所述大豆磷脂粉搅拌均匀，加入混匀后的所述烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆ 及维生素 B₁₂，搅拌均匀，再以 70-90r/min 的转速搅拌混匀；将上述混合药液进行胶体磨研磨处理，并将研磨后的药液边搅拌边加入所述维生素 E，搅拌混匀，得到所需的内容物药液，备用；

[0016] (3) 取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊。

[0017] 优选的，在上述六维磷脂软胶囊中，所述步骤(1)中，还包括将所述烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 分别过 50-200 目筛的步骤。

[0018] 优选的，在上述六维磷脂软胶囊中，所述步骤(2)具体包括：

[0019] 取占所述大豆油总量 75-85% 的大豆油，随后加入所述大豆磷脂粉搅拌均匀，进行胶体磨研磨处理，加入 0.01-1.5 重量份的硅油，浸泡搅拌 12 时以上，冷却至室温，加入混匀后的所述烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆ 及维生素 B₁₂，搅拌均匀，以 70-90r/min 的转速搅拌混匀；取占所述大豆油总量 3-8% 的大豆油及 0.03-3.5 重量份的蜂蜡，加热融化后，再加入冷却的占所述大豆油总量 4-9% 的大豆油，得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀；将上述混合药液进行胶体磨研磨处理，并将研磨后的药液边搅拌边加入所述维生素 E 和占所述大豆油总量 3-8% 的大豆油的混合物，再加入 0.03-3.5 重量份的硅油，搅拌混匀，得到所需内容物药液，备用。

[0020] 优选的，在上述六维磷脂软胶囊中，所述步骤(2)具体包括：

[0021] 取占所述大豆油总量 81.5% 的大豆油，随后加入所述大豆磷脂粉搅拌均匀，进行胶体磨研磨处理，加入 0.65 重量份的硅油，浸泡搅拌 12 时以上，冷却至室温，加入混匀后的所述烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆ 及维生素 B₁₂，搅拌均匀，以 80r/min 的转速搅拌混匀；取占所述大豆油总量 5.9% 的大豆油及 1.67 重量份的蜂蜡，加热融化后，再加入冷却

的占所述大豆油总量 6.7% 的大豆油,得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀;将上述混合药液进行胶体磨研磨处理,并将研磨后的药液边搅拌边加入所述维生素 E 和占所述大豆油总量 5.9% 的大豆油的混合物,再加入 1.67 重量份的硅油,搅拌混匀,得到所需内容物药液,备用。

[0022] 优选的,在上述六维磷脂软胶囊中,所述步骤(3)具体包括:

[0023] (3-1)色素液制备:取柠檬黄 0.007-0.7 重量份、亮兰 0.0008-0.1 重量份、胭脂红 0.0027-0.3 重量份和二氧化钛 0.05-11 重量份加入纯化水 0.11-16 重量份中搅匀,再加入甘油 0.16-20 重量份搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 30-40 分钟,制得色素液;

[0024] (3-2)溶胶:取纯化水 7-900 重量份投入化胶罐中,加热至 50-55℃时,搅拌下加入甘油 3-450 重量份,缓慢加入明胶 8-900 重量份,继续升温至 80-90℃,待明胶全部溶解后,加入羟苯乙酯醇溶液 0.02-4 体积份,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水处理至真空度达 0.08-0.085Mpa,待罐温达到 80-90℃,真空度不上升时,继续抽真空 30-50 分钟,将溶化好的胶用 60-100 目尼龙网过滤,置于事先预热 50-60℃的电保温供胶罐中,保温 5-8 小时,备用;其中,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 2.5-6 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,所述羟苯乙酯的重量与所述 95% 乙醇溶液的倍量份关系为 g/ml;

[0025] (3-3)压丸:分别控制明胶盒温度 55-65℃,保温罐温度 55-65℃,喷体温度 40-52℃,冷风机温度 10-22℃,控制供胶罐压力 0.01-0.04Mpa,胶皮厚度 0.9-1.5 mm,并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给,装量范围为 666-774mg/粒,胶囊封装成丸,并通过通风转笼定型胶丸;

[0026] (3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0027] (3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室,控制温度 21-25℃,湿度 50% 以下进行干燥处理;

[0028] (3-6)包衣:取表面光亮的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节包衣液喷量 200-400g/min 及温度为 10-30℃;调整所述包衣机的温度,进风温度控制在 70-90℃,出风温度控制在 40-60℃,雾气压力为 0.3-0.6Mpa 和转速为 5-9rpm,进行自动包衣,得到所需的软胶囊。

[0029] 更优选的,在上述六维磷脂软胶囊中,所述步骤(3)具体包括:

[0030] (3-1)色素液制备:取柠檬黄 0.36 重量份、亮兰 0.047 重量份、胭脂红 0.139 重量份和二氧化钛 4.16 重量份加入纯化水 6.94 重量份中搅匀,再加入甘油 9.72 重量份搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 30-40 分钟,制得色素液;

[0031] (3-2)溶胶:取纯化水 416.6 重量份投入化胶罐中,加热至 53℃时,搅拌下加入甘油 194.4 重量份,缓慢加入明胶 444 重量份,继续升温至 85℃,待明胶全部溶解后,加入羟苯乙酯醇溶液 2 体积份,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水处理至真空度达 0.083Mpa,待罐温达到 85℃,真空度不上升时,继续抽真空 40 分钟,将溶化好的胶用 80 目尼龙网过滤,置于事先预热 55℃的电保温供胶罐中,保温 6.5 小时,备用;其中,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 5 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,所述羟苯乙酯的重量与所述 95% 乙醇溶液的倍量份关系为 g/ml;

[0032] (3-3) 压丸 :分别控制明胶盒温度 60℃,保温罐温度 60℃,喷体温度 46℃,冷风机温度 16℃,控制供胶罐压力 0.025Mpa,胶皮厚度 1.2 mm,并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给,装量范围为 720mg/粒,胶囊封装成丸,并通过通风转笼定型胶丸;

[0033] (3-4)洗丸 :将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0034] (3-5)干燥 :将洗好的胶丸置于干燥室,控制温度 23℃,湿度 50% 以下进行干燥处理;

[0035] (3-6)包衣 :取表面光亮的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节包衣液喷量 300g/min 及温度为 18-26℃;调整所述包衣机的温度,进风温度控制在 80℃,出风温度控制在 50℃,雾气压力为 0.45Mpa 和转速为 7rpm,进行自动包衣,得到所需的软胶囊。

[0036] 所述重量份和体积份的关系为 kg/L 的关系。

[0037] 所述的六维磷脂软胶囊用于制备治疗慢性肝损伤及病理性肝损伤药物中的应用。

[0038] 本发明的上述技术方案相比现有技术具有以下优点,

[0039] (1) 本发明所述的六维磷脂软胶囊,通过将原料药中的大豆磷脂选择为固态的大豆磷脂粉及大豆油,替代了现有技术中该原料药中的液态大豆磷脂,所制备得到的六维磷脂软胶囊相对于现有产品获得了均质、不分层,具有长期稳定性高、无沉淀的预料不到的技术效果,使用效果提高,同时还保证了其与现有的药物药效相同,甚至超过现有的同类药品的效果;

[0040] (2) 本发明所述的六维磷脂软胶囊,提供了优选的具体重量份的组合物,按照该优选的组合物制备得到的六维磷脂软胶囊更加均质、不分层,稳定性好;

[0041] (3) 本发明所述的六维磷脂软胶囊,进一步公开了其制备的方法,将上述重量份的原料药按照一定的顺序先后加入搅拌混匀,控制搅拌的转速和时间,通过该制备方法获得的六维磷脂软胶囊更加均质,在软胶囊稳定性试验中,发现其各组分的含量前后变化不大,所述六维磷脂软胶囊的稳定性高;

[0042] (4) 本发明的所述的六维磷脂软胶囊能应用于制备具有减轻肝脏的病理性损伤并对肝损伤有保护作用的药物;

[0043] (5) 本发明的所述的六维磷脂软胶囊能减轻肝脏的病理性损伤并对肝损伤具有保护作用。

[0044] 所述六维磷脂软胶囊稳定性考察及其结果:

[0045] 一、所述六维磷脂软胶囊药效学实验

[0046] 实验例 1

[0047] 以 CCl_4 中毒小鼠血清中 ALT 的含量为指标,观察所述六维磷脂软胶囊对血清中 ALT 活性的影响,进而检测本发明的六维磷脂软胶囊能明显减轻肝脏的病理性损伤并对肝损伤有保护作用。

[0048] 1 材料

[0049] 1.1 供试药品、剂量以及方法

[0050] 下述实施例 1 所制备得到的软胶囊产品,供试剂量分别为 200、400、800mg/kg;

[0051] 给药方法:灌胃。

[0052] 1.2 供试模型为:

[0053] 1.3 试剂与仪器：

[0054] 联苯双脂

[0055] 1.4 动物：健康小鼠品种昆明种，体重 21-24g，级别洁净级。

[0056] 2 试验方法及结果

[0057] 2.1 所述的软胶囊对 CCl_4 中毒小鼠血清中 ALT 活性影响的试验

[0058] 取体重范围为 22-24g 昆明种小鼠 90 只，雌雄兼用，随机分为六组：第 1 组为空白对照组。第 2 组为 CCl_4 模型组，实验时用 0.1% 的 CCl_4 花生油腹腔注射，剂量为 1ml/100g 体重。第 3-5 组为本发明实施例 1 制备的六维磷脂软胶囊作为六维磷脂保护组，按照所述六维磷脂软胶囊的剂量分为大、中、小剂量组，于实验前 1 小时三组动物灌胃给所述六维磷脂软胶囊，剂量分别为 800mg/kg、400mg/kg、200mg/kg，然后再腹腔注射 CCl_4 花生油溶夜，剂量同第 2 组。第 6 组为阳性药联苯双酯组，于实验前 1 小时，剂量为 200mg/kg，然后再腹腔注射 CCl_4 花生油溶夜，剂量同第 2 组。24 小时后将各组动物处死，测定 ALT 活性。同时取各组小鼠同一叶肝脏以 10% 甲醛固定，做病理组织学检查，结果经 t 检验和非参数统计分析处理。结果见表 1。

[0059] 2.2 试验结果

[0060] 表 1 对 CCl_4 中毒小鼠血清 ALT 活性的影响

[0061]

组别	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	丙氨酸氨基转移酶 (ALT) (μL)
对照组	15		95.4 \pm 15.8*
CCl_4 模型组	15		589.7 \pm 49.5
大量组	15	800	201.8 \pm 45.6* Δ
中量组	15	400	236.7 \pm 10.4*
小量组	15	200	296.6 \pm 22.7*
联苯双脂组	15	200	215.8 \pm 30.6*

[0062] 与 CCl_4 模型组比：* $P < 0.001$ $\bar{X} \pm \text{SD}$

[0063] 与小量组比： $\Delta P < 0.01$

[0064] 表 1 结果表明， CCl_4 可损伤小鼠肝脏，导致血清中丙氨酸氨基转移酶含量明显升高。本发明提供的六维磷脂软胶囊三个剂量组和联苯双酯组均可极显著降低 CCl_4 损伤小鼠肝脏引起的丙氨酸氨基转移酶活性。而且此作用强度与剂量相关，大剂量组的保护作用与已知药物联苯双酯相当。

[0065] 实验例 2

[0066] 以大鼠 D-氨基半乳糖肝损害后血清中 ALT 的含量为指标，观察所述六维磷脂软胶囊对血清中 ALT 活性的影响，进而检测本发明提供的六维磷脂软胶囊能明显减轻肝脏的病理性损伤并对肝损伤有保护作用。

[0067] 1 材料

[0068] 1.1 供试药品、剂量以及方法

[0069] 下述实施例 1 所制备得到的软胶囊产品,供试剂量分别为 125、250、500mg/kg;

[0070] 给药方法:灌胃。

[0071] 1.2 供试模型为:

[0072] 1.3 试剂与仪器:

[0073] 联苯双脂

[0074] 1.4 动物:Wistar 大鼠,体重 140 ± 10 g,级别洁净级。

[0075] 2 试验方法及结果

[0076] 2.1 所述的软胶囊对大鼠 D-氨基半乳糖肝损害后血清中 ALT 活性影响的试验

[0077] 取体重范围为 140 ± 10 g Wistar 大鼠 90 只,雌雄各半,每组 15 只:第 1 组为空白对照组。第 2 组为 D-氨基半乳糖模型组,实验时用 0.1% 的 CCl_4 花生油腹腔注射,剂量为 1ml/100g 体重。第 3-5 组为本发明实施 1 制备的所述六维磷脂保护组,分为大、中、小三个剂量组,剂量分别为 500mg/kg、250mg/kg、125mg/kg,灌胃给药。第 6 组为联苯双酯组,140mg/kg 灌胃给药。各组药于 24 小时内灌胃给药三次。在第一次给药后腹腔注射 D-氨基半乳糖。最后一次给药后 24 小时,断头取血,测定血清丙氨酸氨基转移酶,同时取同一叶肝脏,以 10% 甲醛固定,做病理组织学检查。结果见表 2。

[0078] 2.2 试验结果

[0079] 表 2 对大鼠 D-氨基半乳糖肝损害的 ALT 活性的影响

[0080]

组别	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	ALT 活性 (μL)	P 值
对照组	15		59.8 ± 15.9	
模型组	15		589.7 ± 57.6	
大量组	15	500	82.3 ± 20.9	<0.001
中量组	15	250	147.6 ± 39.4	<0.01
小量组	15	125	231.5 ± 51.3	>0.05
联苯双脂组	15	140	78.5 ± 22.7	<0.001

[0081] $\bar{X} \pm \text{SD}$

[0082] 从表 2 可见, D-氨基半乳糖能明显升高血清中 ALT 的含量,而大、中、小剂量组的六维磷脂软胶囊对此有明显的保护作用,显著降低 D-氨基半乳糖损伤小鼠肝脏引起升高的丙氨酸氨基转移酶活性。起保护作用的强度与剂量有相关性。大剂量的六维磷脂软胶囊的保护作用与联苯双酯的保护作用相当。

[0083] 实验例 3

[0084] 以 CCl_4 中毒小鼠血清中 ALT 以及胆红素的含量为指标,观察所述六维磷脂软胶囊对血清中 ALT 和胆红素活性的影响,进而检测本发明提供的六维磷脂软胶囊能明显减轻肝

脏的病理损伤并对肝损伤有保护作用。

[0085] 1 材料

[0086] 1.1 供试药品、剂量以及方法

[0087] 下述实施例 1 所制备得到的软胶囊产品,供试剂量分别为 200、400、800mg/kg ;

[0088] 给药方法:灌胃。

[0089] 1.2 供试模型为:

[0090] 1.3 试剂与仪器:

[0091] 联苯双脂

[0092] 1.4 动物:健康小鼠品种昆明种,体重 22-24g,级别洁净级。

[0093] 2 试验方法

[0094] 2.1 所述的软胶囊对 CCl_4 中毒小鼠血清中 ALT 及胆红素活性影响的试验

[0095] 取体重 22-24g 昆明种小鼠 90 只,雌雄兼用,随机分为六组:正常对照组; CCl_4 模型组;本发明实施例 1 制备的六维磷酯分为大、中、小剂量组,剂量分别为 800mg/kg、400mg/kg、200mg/kg;阳性药联苯双酯组,剂量为 200mg/kg。正常对照组和 CCl_4 模型组均给同容量生理盐水。各给药组均灌胃给药,每日 1 次,连用 3 周。除正常对照组外,其余各组均灌胃给 40% CCl_4 ,0.04ml/只,一周一次,连用 3 周。三周后,取血,测血中丙氨酸氨基酸转移酶和胆红素含量。结果见表 3。

[0096] 2.2 试验结果

[0097] 表 3 对 CCl_4 引起肝损伤的影响

[0098]

组别	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	ALT 活性 (μL)	胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	15		108.5 \pm 17.2	9.91 \pm 6.2
CCl_4 模型组	15		657.8 \pm 55.7 ^{Δ}	30.9 \pm 6.0 ^{Δ}
大量组	15	800	326.3 \pm 71.5 ^{**}	20.4 \pm 3.1 ^{**}
中量组	15	400	451.9 \pm 48.6 ^{**}	33.6 \pm 11.2
小量组	15	200	568.7 \pm 32.1 ^{**}	33.7 \pm 4.2
联苯双脂组	15	200	410.3 \pm 50.2 ^{**}	25.2 \pm 4.7 [*]

[0099] $\bar{X} \pm \text{SD}$

[0100] 与 CCl_4 模型组比: * $P < 0.05$

[0101] ** $P < 0.01$

[0102] 与空白对照组比: $\Delta P < 0.05$

[0103] 表 3 中表明,本发明的六维磷脂软胶囊大、中、小三个剂量组均显著降低 CCl_4 损伤小鼠后引起的丙氨酸氨基转移酶的活性变化,大剂量组可明显降低血清中胆红素的含量。本发明的六维磷脂软胶囊可对 CCl_4 所致小鼠慢性肝损伤有一定保护作用,使结缔组织增生

程度减弱,假小叶形成减少。

[0104] 结论:

[0105] 由实验例 1-3 可知,本发明的六维磷脂软胶囊在剂量为 125mg-800mg/kg 时,灌胃给药,每日一次,连用三周,对 CCl_4 损伤小鼠后引起的丙氨酸氨基转移酶升高有明显降低作用,同时对血清胆红素升高也有一定的降低作用。此外,对肝细胞的病理性损害也有保护作用。

[0106] 二、所述六维磷脂软胶囊稳定性实验

[0107] 检验标准:国家药品监督管理局标准(试行)。

[0108] 检验样品:本发明实施例 1 的六维磷脂软胶囊。

[0109] 试验项目:影响因素试验、加速试验、长期试验。

[0110] 实验例 4

[0111] 稳定性试验

[0112] 1.1 试剂与仪器:试验中所用的试剂如下,硝酸钾饱和溶液相对湿度为 92.5%,氯化钠饱和溶液相对湿度为 75%±1%,亚硝酸钠饱和溶液相对湿度为 61.5%-64%;所用到的仪器如下,电热恒温干燥箱 DGG-101-2,紫外分光光度计 PHS-3C。

[0113] 1.2 试验方法及结果

[0114] 供试品:本发明实施例 1 所制备的软胶囊样品;

[0115] 对照品:按照本发明实施例 1 中的方法制备的软胶囊作为对照品,对照品的原料药配方与本发明实施例 1 相同,区别仅是将本发明实施例 1 的配方中的大豆磷脂粉和大豆油替换成大豆磷脂含量相同的等重量份的液态大豆磷脂。

[0116] (1) 高温试验

[0117] 试验方法:取所述供试品和对照品分别置于洁净的平皿中,一并放入 60℃ 的恒温干燥箱内,放置 10 天,与第 5 天和第 10 天分别取样,按规定的考察项目进行检测,检测结果见表 4。

[0118] 表 4 高温试验(60℃)结果

[0119]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 天	暗 绿 色 软 胶 囊 无 破 裂	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	41 分 钟	大豆磷脂	99.86	暗 绿 色 软 胶 囊 无 破 裂	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	38 分 钟	大豆磷脂	99.86
				烟酰胺	102.06				烟酰胺	102.06
				VB ₁	95.65				VB ₁	95.65
				VB ₂	91.51				VB ₂	91.51
				VB ₆	96.01				VB ₆	96.01
				VE	92.32				VE	92.32
5 天	暗 绿 色 软 胶 囊 壳 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	39 分 钟	大豆磷脂	100.12	暗 绿 色 软 胶 囊 壳 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，轻 微浑浊	36 分 钟	大豆磷脂	99.00
				烟酰胺	102.37				烟酰胺	101.37
				VB ₁	97.17				VB ₁	96.17
				VB ₂	91.42				VB ₂	91.22
				VB ₆	96.07				VB ₆	93.01
				VE	90.36				VE	90.06
10 天	暗 绿 色 软 胶 囊 壳 破 裂（个 别）	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	36 分 钟	大豆磷脂	99.55	暗 绿 色 软 胶 囊 壳 破 裂（个 别）	棕 黄 色 油 状 液 体，有 分层	34 分 钟	大豆磷脂	95.30
				烟酰胺	102.00				烟酰胺	101.00
				VB ₁	96.72				VB ₁	95.26
				VB ₂	89.57				VB ₂	87.22
				VB ₆	93.60				VB ₆	90.00
				VE	88.51				VE	87.01

[0120] （2）高湿试验

[0121] 试验方法：取所述供试品和对照品分别置于洁净的平皿中，把此平皿置于底部放有氯化钠饱和溶液的干燥器中（相对湿度 75±5%），一并把干燥器放入 25℃ 的恒温干燥箱内，放置 10 天，与第 5 天和第 10 天分别取样，按规定的考察项目进行检测，检测结果见表 5。

[0122] 表 5 高湿试验（RH75%，25℃）结果

[0123]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 天	暗 绿 色 软 胶 囊 无 破 裂	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	42 分 钟	大豆磷脂	99.86	暗 绿 色 软 胶 囊 无 破 裂	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	42 分 钟	大豆磷脂	99.86
				烟酰胺	102.06				烟酰胺	102.06
				VB ₁	95.65				VB ₁	95.65
				VB ₂	91.51				VB ₂	91.51
				VB ₆	96.01				VB ₆	96.01

[0124]

	裂			VE	92.32	裂			VE	92.32
5天	暗绿色软胶囊壳变软	棕黄色液体，无沉淀	41分钟	大豆磷脂	99.88	暗绿色软胶囊壳变软	棕黄色液体，无沉淀	41分钟	大豆磷脂	99.88
				烟酰胺	101.85				烟酰胺	101.15
				VB ₁	96.16				VB ₁	95.97
				VB ₂	90.65				VB ₂	89.76
				VB ₆	95.11				VB ₆	95.61
				VE	92.29				VE	92.32
10天	暗绿色软胶囊壳变软	棕黄色液体，无沉淀	37分钟	大豆磷脂	98.56	暗绿色软胶囊壳变软	棕黄色液体，轻微浑浊	36分钟	大豆磷脂	97.00
				烟酰胺	102.00				烟酰胺	101.20
				VB ₁	96.66				VB ₁	96.46
				VB ₂	91.53				VB ₂	90.03
				VB ₆	94.49				VB ₆	92.89
				VE	92.36				VE	92.20

[0125] (3) 光照试验

[0126] 试验方法 :取所述供试品和对照品分别置于洁净的平皿中,置于照度为 4500Lx 的自制光照箱内,放置 10 天,与第 5 天和第 10 天分别取样,按规定的考察项目进行检测,检测结果见表 6。

[0127] 表 6 光照试验(4500Lx) 结果

[0128]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物色泽及有无沉淀	崩解时限	含量%		性 状	内容物色泽及有无沉淀	崩解时限	含量%	
0天	暗绿色软胶囊壳无裂	棕黄色液体，无沉淀	42分钟	大豆磷脂	99.86	暗绿色软胶囊壳无裂	棕黄色液体，无沉淀	42分钟	大豆磷脂	99.86
				烟酰胺	102.06				烟酰胺	102.06
				VB ₁	95.65				VB ₁	95.65
				VB ₂	91.51				VB ₂	91.51
				VB ₆	96.01				VB ₆	96.01
				VE	92.32				VE	92.32
5天	暗绿色软胶囊壳变硬	棕黄色液体，无沉淀	42分钟	大豆磷脂	100.01	暗绿色软胶囊壳变硬	棕黄色液体，无沉淀	42分钟	大豆磷脂	100.04
				烟酰胺	102.84				烟酰胺	102.74
				VB ₁	95.27				VB ₁	94.33
				VB ₂	90.28				VB ₂	89.00
				VB ₆	95.78				VB ₆	95.24
				VE	89.13				VE	87.69
10天	暗绿色软胶囊壳变硬	棕黄色液体，无沉淀	42分钟	大豆磷脂	99.79	暗绿色软胶囊壳变硬	棕黄色液体，轻微浑浊	42分钟	大豆磷脂	99.56
				烟酰胺	102.91				烟酰胺	103.66
				VB ₁	95.14				VB ₁	95.77
				VB ₂	87.77				VB ₂	85.66
				VB ₆	95.29				VB ₆	95.88
				VE	86.42				VE	85.13

[0129] 实验例 5

[0130] 加速试验

[0131] 1.1 试剂与仪器 : 试验中所用的试剂如下, 硝酸钾饱和溶液相对湿度为 92.5%, 氯化钠饱和溶液相对湿度为 75%±1%, 亚硝酸钠饱和溶液相对湿度为 61.5%-64%; 所用到的仪器如下, 电热恒温干燥箱 DGG-101-2, 紫外分光光度计 PHS-3C。

[0132] 1.2 试验方法及结果

[0133] 供试品 : 本发明实施例 1 所制备的软胶囊样品 ;

[0134] 对照品 : 按照本发明实施例 1 中的方法制备的软胶囊作为对照品, 对照品的原料药配方与本发明实施例 1 相同, 区别仅是将本发明实施例 1 的配方中的大豆磷脂粉和大豆油替换成大豆磷脂含量相同的等重量份的液态大豆磷脂。

[0135] 试验方法 : 取所述供试品和对照品各 3 批(所述供试品的批号 040510、040511、040512), 按上市包装, 置于下部放有氯化钠饱和溶液的(相对湿度 75±5%)的保干器内, 一併放入 40℃的恒温干燥箱内, 放置 6 个月。于第 1 个月、第 2 个月、第 3 个月、第 6 个月末分别取样, 按规定的考察项目进行检测, 检测结果见表 7、表 8、表 9。

[0136] 表 7 加速试验(RH75%, 40℃) 批号 040510

[0137]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体, 无 沉淀	42 分 钟	大豆磷脂	99.86	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体, 无 沉淀	42 分 钟	大豆磷脂	99.86
				烟酰胺	102.06				烟酰胺	102.06
				VB ₁	95.65				VB ₁	95.65
				VB ₂	91.51				VB ₂	91.51
				VB ₆	96.01				VB ₆	96.01
				VE	92.32				VE	92.32
1 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体, 无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	98.82	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体, 无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	97.21
				烟酰胺	101.99				烟酰胺	100.89
				VB ₁	94.46				VB ₁	95.67
				VB ₂	92.49				VB ₂	91.49
				VB ₆	94.41				VB ₆	94.23
				VE	91.15				VE	90.53
2 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体, 无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.40	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体, 轻 微浑浊	30 分 钟	大豆磷脂	102.80
				烟酰胺	101.86				烟酰胺	101.66
				VB ₁	96.98				VB ₁	98.68
				VB ₂	93.91				VB ₂	97.11
				VB ₆	95.98				VB ₆	98.00
				VE	91.28				VE	89.28

[0138]

3 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.84	暗 绿 色 软 胶 变	棕 黄 色 油 状 液 体，轻 微浑浊	30 分 钟	大豆磷脂	98.84
				烟酰胺	102.82				烟酰胺	103.92
				VB ₁	96.32				VB ₁	96.41
				VB ₂	91.67				VB ₂	92.19
				VB ₆	95.25				VB ₆	94.33
				VE	90.17				VE	88.25
6 月	暗 绿 色 软 胶 壳 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	101.02	暗 绿 色 软 胶 变	棕 黄 色 油 状 液 体，有 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	103.32
				烟酰胺	101.37				烟酰胺	100.55
				VB ₁	94.50				VB ₁	94.70
				VB ₂	87.81				VB ₂	85.31
				VB ₆	93.78				VB ₆	90.76
				VE	86.83				VE	85.00

[0139] 表 8 加速试验(RH75%, 40℃)批号 040511

[0140]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	104.04	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	104.04
				烟酰胺	102.58				烟酰胺	102.58
				VB ₁	96.13				VB ₁	96.13
				VB ₂	91.68				VB ₂	91.68
				VB ₆	96.68				VB ₆	96.68
				VE	94.04				VE	94.04
1 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	99.89	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	96.45
				烟酰胺	102.39				烟酰胺	102.21
				VB ₁	97.63				VB ₁	99.63
				VB ₂	93.33				VB ₂	97.39
				VB ₆	95.39				VB ₆	92.07
				VE	94.22				VE	94.92
2 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	99.93	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	96.56
				烟酰胺	102.98				烟酰胺	102.99
				VB ₁	97.07				VB ₁	99.07
				VB ₂	92.98				VB ₂	97.90
				VB ₆	95.66				VB ₆	92.17
				VE	94.03				VE	92.04
3 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.04	暗 绿 色 软 胶 囊 变	棕 黄 色 油 状 液 体，轻 微浑浊	30 分 钟	大豆磷脂	102.77
				烟酰胺	102.39				烟酰胺	100.38
				VB ₁	95.58				VB ₁	92.44
				VB ₂	90.55				VB ₂	90.15
				VB ₆	94.61				VB ₆	89.71
				VE	93.21				VE	90.01
6 月	暗 绿 色 软 胶 囊 变 壳 软	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.15	暗 绿 色 软 胶 囊 变	棕 黄 色 油 状 液 体，有 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	103.95
				烟酰胺	101.89				烟酰胺	98.01
				VB ₁	95.38				VB ₁	95.18
				VB ₂	88.41				VB ₂	86.59
				VB ₆	94.37				VB ₆	90.00
				VE	89.54				VE	85.37

[0141] 表 9 加速试验(RH75%, 40℃)批号 040512

[0142]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	99.57	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	99.57
				烟酰胺	103.97				烟酰胺	103.97
				VB ₁	97.29				VB ₁	97.29
				VB ₂	92.44				VB ₂	92.44
				VB ₆	98.22				VB ₆	98.22
				VE	91.68				VE	91.68
1 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	99.72	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	100.02
				烟酰胺	103.11				烟酰胺	101.23
				VB ₁	96.82				VB ₁	95.03
				VB ₂	92.34				VB ₂	91.00
				VB ₆	96.02				VB ₆	92.22
				VE	91.57				VE	89.11
2 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	99.97	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	103.47
				烟酰胺	103.18				烟酰胺	98.56
				VB ₁	95.52				VB ₁	91.04
				VB ₂	90.91				VB ₂	87.45
				VB ₆	97.76				VB ₆	102.33
				VE	91.33				VE	85.78
3 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.24	暗 绿 色 软 胶 囊 变	棕 黄 色 油 状 液 体，轻 微浑浊	30 分 钟	大豆磷脂	100.24
				烟酰胺	101.50				烟酰胺	97.55
				VB ₁	95.51				VB ₁	95.11
				VB ₂	90.54				VB ₂	85.13
				VB ₆	94.09				VB ₆	89.33
				VE	89.46				VE	93.74
6 月	暗 绿 色 软 胶 囊 变 壳 软	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.54	暗 绿 色 软 胶 囊 变	棕 黄 色 油 状 液 体，有 分层	30 分 钟	大豆磷脂	91.41
				烟酰胺	100.12				烟酰胺	91.09
				VB ₁	93.74				VB ₁	89.77
				VB ₂	89.37				VB ₂	89.24
				VB ₆	93.44				VB ₆	95.11
				VE	86.62				VE	86.89

[0143] 实验例 6

[0144] 长期稳定性试验

[0145] 1.1 试剂与仪器：试验中所用的试剂如下，硝酸钾饱和溶液相对湿度为 92.5%，氯化钠饱和溶液相对湿度为 75%±1%，亚硝酸钠饱和溶液相对湿度为 61.5%~64%；所用到的仪器如下，电热恒温干燥箱 DGG-101-2，紫外分光光度计 PHS-3C。

[0146] 1.2 试验方法及结果

[0147] 供试品：本发明实施例 1 所制备的软胶囊样品；

[0148] 对照品：按照本发明实施例 1 中的方法制备的软胶囊作为对照品，对照品的原料药配方与本发明实施例 1 相同，区别仅是将本发明实施例 1 的配方中的大豆磷脂粉和大豆油替换成大豆磷脂含量相同的等重量份的液态大豆磷脂。

[0149] 试验方法：取所述供试品和对照品各 3 批(所述供试品批号 040510、040511、040512)，按上市包装，置于下部放有亚硝酸钠饱和溶液的(相对湿度为 61.5%—64%)的保干器内，一并放入 25℃ 的恒温干燥箱内，放置。于第 3 个月、第 6 个月、第 9 个月、第 11 个月末分别取样，按规定的考察项目进行检测，检测结果见表 10、表 11、表 12。

[0150] 表 10 长期试验(RH60±10%, 25℃)批号 040510

[0151]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	99.86	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	99.86
				烟酰胺	102.06				烟酰胺	102.06
				VB ₁	95.65				VB ₁	95.65
				VB ₂	91.51				VB ₂	91.51
				VB ₆	96.01				VB ₆	96.01
				VE	92.32				VE	92.32
3 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	99.75	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	95.11
				烟酰胺	101.66				烟酰胺	95.45
				VB ₁	96.83				VB ₁	99.67
				VB ₂	95.30				VB ₂	99.78
				VB ₆	96.65				VB ₆	99.07
				VE	91.44				VE	89.23
6 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	99.89	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，轻 微浑浊	30 分 钟	大豆磷脂	101.99
				烟酰胺	102.37				烟酰胺	101.59
				VB ₁	96.49				VB ₁	101.99
				VB ₂	92.99				VB ₂	92.53
				VB ₆	96.70				VB ₆	102.33
				VE	90.29				VE	86.77
9 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.01	暗 绿 色 软 胶 囊 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，轻 微浑浊	30 分 钟	大豆磷脂	102.01
				烟酰胺	102.00				烟酰胺	95.99
				VB ₁	96.54				VB ₁	96.67
				VB ₂	93.46				VB ₂	98.99
				VB ₆	96.06				VB ₆	97.20
				VE	89.65				VE	92.78
	暗 绿	棕 黄 色	30	大豆磷脂	100.21	暗 绿 色 软	棕 黄 色	30	大豆磷脂	96.41
				烟酰胺	101.75				烟酰胺	101.55

[0152]

11 月	色 软 胶 囊 壳 变 软	油 状 液 体，无 沉淀	分 钟	VB ₁	95.11	胶 囊 壳 破 裂(个 别)	油 状 液 体，有 沉淀	分 钟	VB ₁	89.33
				VB ₂	90.10				VB ₂	90.17
				VB ₆	95.20				VB ₆	91.33
				VE	89.23				VE	87.38

[0153] 表 11 长期试验(RH60±10%, 25℃)批号 040511

[0154]

时间	供试品考察项目					对照品考察项目				
	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	100.04	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	100.04
				烟酰胺	102.58				烟酰胺	102.58
				VB ₁	96.13				VB ₁	96.13
				VB ₂	91.51				VB ₂	91.51
				VB ₆	94.68				VB ₆	94.68
				VE	94.06				VE	94.06
3 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	99.98	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	95.56
				烟酰胺	101.82				烟酰胺	93.32
				VB ₁	96.21				VB ₁	99.36
				VB ₂	94.34				VB ₂	99.89
				VB ₆	95.41				VB ₆	101.02
				VE	93.58				VE	99.67
6 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.10	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	102.11
				烟酰胺	101.53				烟酰胺	100.29
				VB ₁	95.48				VB ₁	91.44
				VB ₂	91.64				VB ₂	90.45
				VB ₆	95.15				VB ₆	91.08
				VE	92.04				VE	89.33
9 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.14	暗 绿 色 软 胶 囊 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，有 分层	30 分 钟	大豆磷脂	100.14
				烟酰胺	101.85				烟酰胺	96.22
				VB ₁	96.29				VB ₁	98.25
				VB ₂	92.69				VB ₂	99.77
				VB ₆	95.21				VB ₆	99.99
				VE	90.44				VE	101.22
11 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	100.20	暗 绿 色 软 胶 囊 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，有 分层	30 分 钟	大豆磷脂	97.55
				烟酰胺	102.46				烟酰胺	102.00
				VB ₁	95.43				VB ₁	102.01
				VB ₂	92.70				VB ₂	91.10
				VB ₆	95.26				VB ₆	93.05
				VE	89.11				VE	91.43

[0155] 表 12 长期试验(RH60±10%, 25℃)批号 040512

[0156]

时	供试品考察项目	对照品考察项目
---	---------	---------

[0157]

间	性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%		性 状	内容物 色泽及 有无沉 淀	崩 解 时 限	含量%	
0 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	99.57	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	44 分 钟	大豆磷脂	99.57
				烟酰胺	103.97				烟酰胺	103.97
				VB ₁	97.29				VB ₁	97.29
				VB ₂	92.44				VB ₂	92.44
				VB ₆	98.72				VB ₆	98.72
				VE	91.68				VE	91.68
3 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	99.62	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	32 分 钟	大豆磷脂	101.99
				烟酰胺	102.22				烟酰胺	95.23
				VB ₁	95.61				VB ₁	91.14
				VB ₂	93.14				VB ₂	101.32
				VB ₆	97.74				VB ₆	92.96
				VE	91.16				VE	88.03
6 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	99.48	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，轻 微浑浊	30 分 钟	大豆磷脂	95.27
				烟酰胺	102.96				烟酰胺	101.66
				VB ₁	96.27				VB ₁	98.56
				VB ₂	91.90				VB ₂	94.07
				VB ₆	96.78				VB ₆	99.88
				VE	90.11				VE	95.45
9 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	99.69	暗 绿 色 软 胶 囊 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，有 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	101.99
				烟酰胺	103.10				烟酰胺	96.44
				VB ₁	97.01				VB ₁	91.22
				VB ₂	90.78				VB ₂	89.65
				VB ₆	95.42				VB ₆	91.32
				VE	89.08				VE	87.33
11 月	暗 绿 色 软 胶 囊	棕 黄 色 油 状 液 体，无 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	99.72	暗 绿 色 软 胶 囊 变 软	棕 黄 色 油 状 液 体，有 沉淀	30 分 钟	大豆磷脂	93.22
				烟酰胺	102.11				烟酰胺	102.00
				VB ₁	95.05				VB ₁	101.11
				VB ₂	92.25				VB ₂	95.77
				VB ₆	93.82				VB ₆	91.37
				VE	89.11				VE	88.23

[0158] 上述结果表明：影响因素实验中，光照 10 天的供试品各项检验指标均符合规定，虽然软胶囊中各成分含量有轻微浮动，但均在合理范围内，并不会产生不利的影响，且胶囊中不存在浑浊、分层和沉淀等胶囊内容物不均质的现象，光照 10 天的对照品存在轻微浑浊的现象，应避光保存。高温条件（60℃）的供试品和对照品，供试品和对照品中均存在个别胶囊破裂的现象，供试品的胶囊中各成分含量有轻微浮动，但均在合理范围内，且胶囊中不存在浑浊、分层和沉淀等胶囊内容物不均质的现象，对照品的胶囊中各成分含量浮动较大，稳定性较差，且胶囊中存在轻微浑浊、分层等胶囊内容物不均质的现象。高湿 RH75% 条件放置的供试品和对照品，供试品的各项检验指标均符合规定，虽然胶囊中各成分含量有轻微浮动，但均在合理范围内，且胶囊中不存在浑浊、分层和沉淀等胶囊内容物不均质的现象，对照品的胶囊中各成分含量浮动较大，稳定性较差，且胶囊中存在轻微浑浊等胶囊内容物不均质的现象。加速试验和长期试验（11 个月）结果表明，供试品的各项检验指标均符合规

定,无显著变化,虽然胶囊中各成分含量有轻微浮动,但均在合理范围内,且胶囊中不存在浑浊、分层和沉淀等胶囊内容物不均质的现象,对照品的胶囊中各成分含量浮动较大,稳定性较差,且胶囊中存在轻微浑浊、沉淀和分层等胶囊内容物不均质的现象。

具体实施方式

[0159] 本发明下述各实施例中所涉及使用的试剂及仪器如下:

[0160] 大豆磷脂:购自上海金伴药业有限公司;

[0161] 烟酰胺:购自浙江新赛科药业有限公司;

[0162] 维生素 B₁:购自湖北华中药业有限公司;

[0163] 维生素 B₂:购自湖北广济药业有限公司;

[0164] 维生素 B₆:购自浙江天新药业有限公司;

[0165] 维生素 B₁₂:购自宁夏多维药业有限公司;

[0166] 维生素 E:购自浙江医药股份有限公司新昌制药厂;

[0167] 柠檬黄、亮兰购自商海染料研究所有限公司;

[0168] 胭脂红,购自湖南尔康制药有限公司;

[0169] 研磨机,型号为 TM85,购自天津鑫普机械制造有限公司;

[0170] 化胶罐,型号为 RJNJ,购自温州市容吉胶囊药化设备有限公司;

[0171] 铝塑泡罩包装机,型号为 DPH130,购自锦州万得包装机械有限公司;

[0172] 软胶囊压丸机,型号为 RJNJ-2RSY250/150 II,北京长征天民高科技有限公司。

[0173] 实施例 1

[0174] 所述六维磷脂软胶囊由以下步骤制备得到:

[0175] (1) 取大豆磷脂粉 18kg,烟酰胺 1.8kg,维生素 B₁360g,维生素 B₂360g,维生素 B₆360g,维生素 B₁₂0.36g,维生素 E360g,辅料大豆油 20.52kg,将称取后的原料药除大豆磷脂和大豆油外,其他原料药分别过 100 目筛;

[0176] (2) 取 16.8kg 大豆油置于配料罐中,先加入大豆磷脂粉,进行胶体磨研磨处理,先将胶体磨调至最粗,过磨 1 次,再将胶体磨调至最细,过磨 2 次,然后加入 0.24kg 的硅油,浸泡搅拌 12 时,冷却至室温,搅匀后再加入混匀后的维生素 B₁₂、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂ 与维生素 B₆,搅拌混合,以 80r/min 的转速搅拌混匀;取 1.2kg 的所述大豆油及 0.6kg 的蜂蜡,加热熔化后,再加入冷却的 1.32kg 的大豆油,得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀;将上述配好的药液用胶体磨研磨 2 次,将研磨好的药液置于配料罐中搅拌 1 小时,边搅拌边加入维生素 E 和 1.2kg 的大豆油的混合物,再加入 0.6kg 的硅油,继续搅拌 1 时,混合均匀,25℃保温,即得所需的内容物药液,备用;

[0177] (3) 取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊,具体包括如下步骤:

[0178] (3-1) 将柠檬黄、亮兰、胭脂红和二氧化钛加入纯化水搅匀,再加入甘油搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 25 分钟,制得色素溶液;所述柠檬黄添加 132g,所述亮兰添加 17g,所述胭脂红添加 50g、所述二氧化钛添加 1.5kg,所述甘油添加 3.5kg 和所述纯化水添加 2.5kg;

[0179] (3-2) 溶胶:将纯化水 150kg 投入化胶罐中,加热至 53℃时,搅拌下加入甘油

70kg,缓慢加入明胶 160kg,继续升温至 85℃,待明胶全部溶解后,加入 2L 羟苯乙酯醇溶液,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 5 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水,至真空度达 0.083Mpa,罐温达到 85℃,真空度不上升时,继续抽真空 40 分钟,溶化好的胶用 80 目尼龙网过滤,置于事先预热 55℃的电保温供胶罐中,保温 6.5 小时后使用;

[0180] (3-3)压丸:明胶盒温度 60℃,保温罐温度 60℃,喷体温度 55℃,冷风机温度 16℃,供胶罐压力 0.025Mpa,胶皮厚度 1.2 mm,并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给,装量为 720mg/粒,胶囊封装成丸,通过通风转笼定型胶丸;

[0181] (3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 90% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0182] (3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室干燥,干燥温度控制在 23℃,湿度控制在 50% 以下;

[0183] (3-6)包衣:精拣去掉大丸、小丸、畸形丸、漏油丸、薄壁丸、气泡丸,胶丸表面光亮,不得有漏油及带网印的丸,将挑选好的表面光滑的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节喷量 190g/min 和温度为 20℃,保证喷度的充分雾化,调整包衣机的温度,进风温度控制在 80℃,出风温度控制在 50℃,雾气压力 0.65Mpa 和转速为 7rpm,然后进行自动包衣,得到六维磷脂软胶囊。

[0184] 实施例 2

[0185] 所述六维磷脂软胶囊由以下步骤制备得到:

[0186] (1)取大豆磷脂粉 360g,烟酰胺 1.8kg,维生素 B₁360g,维生素 B₂360g,维生素 B₆360g,维生素 B₁₂0.36g,维生素 E360g,辅料大豆油 1.8kg,将称取后的原料药除大豆磷脂和大豆油外,其他原料药分别过 50 目筛;

[0187] (2)取占总量 75% 大豆油置于配料罐中,先加入大豆磷脂粉,搅拌均匀后,进行胶体磨研磨处理,先将胶体磨调至最粗,过磨 2 次,再将胶体磨调至最细,过磨 1 次,然后加入 0.0036kg 的硅油,浸泡搅拌 14 时,冷却至室温,再加入混匀后的维生素 B₁₂、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂ 与维生素 B₆,搅拌混合,以 70r/min 的转速搅拌混匀;取占总量 8% 的所述大豆油及 0.01kg 的蜂蜡,加热熔化后,再加入冷却的占总量 9% 的大豆油,得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀;将上述配好的药液用胶体磨研磨 4 次,将研磨好的药液置于配料罐中搅拌 1 小时,边搅拌边加入维生素 E 和占总量 8% 的大豆油的混合物,再加入 0.01kg 的硅油,继续搅拌 1 时,混合均匀,25℃保温,即得所需的内容物药液,备用;

[0188] (3)取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊,具体包括如下步骤:

[0189] (3-1)将柠檬黄、亮兰、胭脂红和二氧化钛加入纯化水搅匀,再加入甘油搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 30 分钟,制得色素溶液;上述柠檬黄为 2.52g,亮兰为 0.288g,胭脂红为 0.972g,二氧化钛为 0.018kg,甘油为 0.0576kg,纯化水为 0.0396kg;

[0190] (3-2)溶胶:将纯化水 2.52kg 投入化胶罐中,加热至 55℃时,搅拌下加入甘油 1.08kg,缓慢加入明胶 2.88kg,继续升温至 80℃,待明胶全部溶解后,加入 0.0072L 羟苯乙酯醇溶液,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 2.5 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水,至真空

度达 0.085Mpa,罐温达到 80℃,真空度不上升时,继续抽真空 50 分钟,溶化好的胶用 60 目尼龙网过滤,置于事先预热 60℃的电保温供胶罐中,保温 5 小时后使用;

[0191] (3-3)压丸:明胶盒温度 65℃,保温罐温度 55℃,喷体温度 52℃,冷风机温度 22℃,供胶罐压力 0.04Mpa,胶皮厚度 1.5 mm,并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给,装量为 774mg,胶囊封装成丸,通过通风转笼定型后的胶丸;

[0192] (3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0193] (3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室干燥,干燥温度控制在 25℃,湿度控制在 50% 以下;

[0194] (3-6)包衣:精拣去掉大丸、小丸、畸形丸、漏油丸、薄壁丸、气泡丸,胶丸表面光亮,不得有漏油及带网印的丸,将挑选好的表面光滑的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节喷量 400g/min 和温度为 30℃,保证喷度的充分雾化,调整包衣机的温度进风温度控制在 70℃,出风温度控制在 60℃、雾气压力 0.3Mpa 和转速为 9rpm,然后进行自动包衣,得到六维磷脂软胶囊。

[0195] 实施例 3

[0196] 所述六维磷脂软胶囊由以下步骤制备得到:

[0197] (1)取大豆磷脂粉 36kg,烟酰胺 1.8kg,维生素 B₁360g,维生素 B₂360g,维生素 B₆360g,维生素 B₁₂0.36g,维生素 E360g,辅料大豆油 21.6kg,将称取后的原料药除大豆磷脂和大豆油外,其他原料药分别过 200 目筛;

[0198] (2)取占总量 85% 的大豆油置于配料罐中,先加入大豆磷脂粉,搅匀后,进行胶体磨研磨处理,先将胶体磨调至最粗,过磨 1 次,再将胶体磨调至最细,过磨 1 次,然后加入 0.54kg 的硅油,浸泡搅拌 13 时,冷却至室温,再加入混匀后的维生素 B₁₂、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂ 与维生素 B₆,搅拌混合,以 90r/min 的转速搅拌混匀;取占总量 3% 的所述大豆油及 1.26kg 的蜂蜡,加热熔化后,再加入冷却的占总量 4% 的大豆油,得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀;将上述配好的药液用胶体磨研磨 3 次,将研磨好的药液置于配料罐中搅拌 1 小时,加入维生素 E 和占总量 8% 的大豆油的混合物,再加入 1.26kg 的硅油,继续搅拌 1 时,混合均匀,25℃ 保温,即得所需的内容物药液,备用;

[0199] (3)取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊,具体包括如下步骤:

[0200] (3-1)将柠檬黄、亮兰、胭脂红和二氧化钛加入纯化水搅匀,再加入甘油搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 40 分钟,制得色素溶液;上述柠檬黄为 2.52kg,亮兰为 0.00036kg,胭脂红为 0.108kg,二氧化钛为 0.036kg,甘油为 7.2kg,纯化水 5.76kg;

[0201] (3-2)溶胶:将纯化水 324kg 投入化胶罐中,加热至 50℃时,搅拌下加入甘油 162kg,缓慢加入明胶 324kg,继续升温至 90℃,待明胶全部溶解后,加入 1.44L 的羟苯乙酯醇溶液,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 6 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水,至真空度达 0.08Mpa,罐温达到 90℃,真空度不上升时,继续抽真空 30 分钟,溶化好的胶用 100 目尼龙网过滤,置于事先预热 50℃的电保温供胶罐中,保温 8 小时后使用;

[0202] (3-3)压丸:明胶盒温度 55℃,保温罐温度 65℃,喷体温度 40℃,冷风机温度 11℃,

供胶罐压力 0.03Mpa, 胶皮厚度 1.2mm, 并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给, 装量范围为 774mg/粒, 胶囊封装成丸, 通过通风转笼定型后的胶丸;

[0203] (3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0204] (3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室干燥,干燥温度控制在 21℃,湿度控制在 50% 以下;

[0205] (3-6)包衣:精拣去掉大丸、小丸、畸形丸、漏油丸、薄壁丸、气泡丸,胶丸表面光亮,不得有漏油及带网印的丸,将挑选好的表面光滑的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节喷量 200g/min 和温度为 18℃,保证喷度的充分雾化,调整包衣机的温度,进风温度控制在 90℃,出风温度控制在 40℃,雾气压力为 0.60Mpa 和转速为 5rpm,然后进行自动包衣,得到六维磷脂软胶囊。

[0206] 实施例 4

[0207] 所述六维磷脂软胶囊由以下步骤制备得到:

[0208] (1)取大豆磷脂粉 30.492kg,烟酰胺 2.448kg,维生素 B₁612g,维生素 B₂612g,维生素 B₆612g,维生素 B₁₂0.612g,维生素 E612g,辅料大豆油 18.288kg,将称取后的原料药除大豆磷脂和大豆油外,其他原料药分别过 180 目筛;

[0209] (2)取取占所述大豆油总量 82% 的大豆油置于配料罐中,先加入大豆磷脂粉,搅匀后,进行胶体磨研磨处理,先将胶体磨调至最粗,过磨 1 次,再将胶体磨调至最细,过磨 1 次,然后加入 0.23kg 的硅油,浸泡搅拌 15 时,冷却至室温,再加入混匀后的维生素 B₁₂、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂ 与维生素 B₆,搅拌混合,以 75r/min 的转速搅拌混匀;取取占所述大豆油总量 8% 的所述大豆油及 0.58kg 的蜂蜡,加热熔化后,再加入冷却的取占所述大豆油总量 9% 的所述大豆油,得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀;将上述配好的药液用胶体磨研磨 3 次,将研磨好的药液置于配料罐中搅拌 1 小时,加入维生素 E 和取占所述大豆油总量 3% 的所述大豆油的混合物,再加入 0.58kg 的硅油,继续搅拌 2 时,混合均匀,25℃ 保温,即得所需的内容物药液,备用;

[0210] (3)取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊,具体包括如下步骤:

[0211] (3-1)将柠檬黄、亮兰、胭脂红和二氧化钛加入纯化水搅匀,再加入甘油搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 35 分钟,制得色素溶液;上述的柠檬黄为 0.107kg,亮兰 0.0015kg,胭脂红 0.0459kg,二氧化钛 0.023kg,甘油 3.06kg,纯化水 2.45kg;

[0212] (3-2)溶胶:将纯化水 275.4kg 投入化胶罐中,加热至 53℃ 时,搅拌下加入甘油 137.7kg,缓慢加入明胶 275.4kg,继续升温至 85℃,待明胶全部溶解后,加入 1.224L 的羟苯乙酯醇溶液,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 5 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水,至真空度达 0.083Mpa,罐温达到 85℃,真空度不上升时,继续抽真空 40 分钟,溶化好的胶用 80 目尼龙网过滤,置于事先预热 55℃ 的电保温供胶罐中,保温 6.5 小时后使用;

[0213] (3-3)压丸:明胶盒温度 60℃,保温罐温度 60℃,喷体温度 46℃,冷风机温度 15℃,供胶罐压力 0.035Mpa,胶皮厚度 1.1mm,并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给,装量为 720mg/粒,胶囊封装成丸,通过通风转笼定型后的胶丸;

[0214] (3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0215] (3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室干燥,干燥温度控制在 23℃,湿度控制在 50% 以下;

[0216] (3-6)包衣:精拣去掉大丸、小丸、畸形丸、漏油丸、薄壁丸、气泡丸,胶丸表面光亮,不得有漏油及带网印的丸,将挑选好的表面光滑的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节喷量 300g/min 和温度为 26℃,保证喷度的充分雾化,调整包衣机的温度,进风温度控制在 80℃,出风温度控制在 50℃,雾气压力为 0.45Mpa 和转速为 7rpm,然后进行自动包衣,得到六维磷脂软胶囊。

[0217] 实施例 5

[0218] 所述六维磷脂软胶囊由以下步骤制备得到:

[0219] (1)取大豆磷脂粉 36kg,烟酰胺 2.88kg,维生素 B₁720g,维生素 B₂720g,维生素 B₆720g,维生素 B₁₂0.72g,维生素 E720g,辅料大豆油 7.2kg,将称取后的原料药除大豆磷脂和大豆油外,其他原料药分别过 150 目筛;

[0220] (2)取占所述大豆油总量 78% 的大豆油置于配料罐中,先加入大豆磷脂粉,搅匀后,进行胶体磨研磨处理,先将胶体磨调至最粗,过磨 1 次,再将胶体磨调至最细,过磨 1 次,然后加入 1.15kg 的硅油,浸泡搅拌 16 时,冷却至室温,再加入混匀后的维生素 B₁₂、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂ 与维生素 B₆,搅拌混合,以 78r/min 的转速搅拌混匀;取占所述大豆油总量 6% 的所述大豆油及 2.88kg 的蜂蜡,加热熔化后,再加入冷却的取占所述大豆油总量 9% 的大豆油,得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀;将上述配好的药液用胶体磨研磨 4 次,将研磨好的药液置于配料罐中搅拌 1 小时,加入维生素 E 和取占所述大豆油总量 7% 的大豆油的混合物,再加入 2.88kg 的硅油,继续搅拌 3 时,混合均匀,26℃ 保温,即得所需的内容物药液,备用;

[0221] (3)取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊,具体步骤如下:

[0222] (3-1)将柠檬黄、亮兰、胭脂红和二氧化钛加入纯化水搅匀,再加入甘油搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 38 分钟,制得色素溶液;上述的柠檬黄为 0.72kg,亮兰为 0.00144kg,胭脂红为 0.432kg,二氧化钛为 0.144kg,甘油为 21.6kg,纯化水 14.4kg;

[0223] (3-2)溶胶:取纯化水 720kg 投入化胶罐中,加热至 52℃ 时,搅拌下加入甘油 288kg,缓慢加入明胶 720kg,继续升温至 83℃,待明胶全部溶解后,加入 4.32L 羟苯乙酯醇溶液,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 3 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水,至真空度达 0.082Mpa,罐温达到 87℃,真空度不上升时,继续抽真空 35 分钟,溶化好的胶用 70 目尼龙网过滤,置于事先预热 58℃ 的电保温供胶罐中,保温 7 小时后使用;

[0224] (3-3)压丸:明胶盒温度 63℃,保温罐温度 58℃,喷体温度 49℃,冷风机温度 20℃,供胶罐压力 0.037Mpa,胶皮厚度 1.3 mm,并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给,装量为 690mg/粒,胶囊封装成丸,通过通风转笼定型后的胶丸;

[0225] (3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0226] (3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室干燥,干燥温度控制在 22℃,湿度控制在 50% 以下;

[0227] (3-6)包衣:精拣去掉大丸、小丸、畸形丸、漏油丸、薄壁丸、气泡丸,胶丸表面光亮,不得有漏油及带网印的丸,将挑选好的表面光滑的胶丸放入包衣锅内进行预热,调节喷量 350g/min 和温度为 22℃,保证喷度的充分雾化,调整包衣机的温度,进风温度控制在 88℃,出风温度控制在 55℃,雾气压力为 0.5Mpa 和转速为 8rpm,然后进行自动包衣,得到六维磷脂软胶囊。

[0228] 实施例 6

[0229] 所述六维磷脂软胶囊由以下步骤制备得到:

[0230] (1)大豆磷脂粉为 84.5kg,所述烟酰胺为 8.5kg,所述维生素 B₁ 为 1.7kg,所述维生素 B₂ 为 1.7kg,所述维生素 B₆ 为 1.7kg,所述维生素 B₁₂ 为 1.7×10^{-3} kg,所述维生素 E 为 1.7kg,所述大豆油为 103kg,将称取后的原料药除大豆磷脂和大豆油外,其他原料药分别过 100 目筛;

[0231] (2)取占所述大豆油总量 83% 的大豆油置于配料罐中,先加入大豆磷脂粉,搅匀后,进行胶体磨研磨处理,先将胶体磨调至最粗,过磨 1 次,再将胶体磨调至最细,过磨 1 次,然后加入 0.65kg 的硅油,浸泡搅拌 12 时,冷却至室温,再加入混匀后的维生素 B₁₂、烟酰胺、维生素 B₁、维生素 B₂ 与维生素 B₆,搅拌混合,以 70r/min 的转速搅拌混匀;取占所述大豆油总量 6% 的所述大豆油及 3.5kg 的蜂蜡,加热融化后,再加入冷却的取占所述大豆油总量 5% 的大豆油,得到的溶液加入上述制备的药液中搅匀;将上述配好的药液用胶体磨研磨 4 次,将研磨好的药液置于配料罐中搅拌 1 小时,加入维生素 E 和取占所述大豆油总量 6% 的大豆油的混合物,再加入 3.5kg 的硅油,继续搅拌 3 时,混合均匀,26℃ 保温,即得所需内容物药液,备用;

[0232] (3)取上述所得内容物药液按照常规工艺制备得到所需的软胶囊,具体步骤如下:

[0233] (3-1)将柠檬黄、亮兰、胭脂红和二氧化钛加入纯化水搅匀,再加入甘油搅匀,配好后倒入胶体磨中研磨 38 分钟,制得色素溶液;上述的柠檬黄为 7kg,亮兰为 0.1kg,胭脂红为 0.3kg,二氧化钛为 11kg,甘油为 20kg,纯化水 16kg;

[0234] (3-2)溶胶:取纯化水 900kg 投入化胶罐中,加热至 52℃ 时,搅拌下加入甘油 450kg,缓慢加入明胶 900kg,继续升温至 87℃,待明胶全部溶解后,加入 4L 羟苯乙酯醇溶液,所述羟苯乙酯醇溶液为羟苯乙酯以加入 5 倍量份的 95% 乙醇溶液中溶解得到,再加入步骤(3-1)制得的色素溶液搅匀,待溶成均匀的胶液后,再进行真空除水,至真空度达 0.082Mpa,罐温达到 90℃,真空度不上升时,继续抽真空 35 分钟,溶化好的胶用 80 目尼龙网过滤,置于事先预热 55℃ 的电保温供胶罐中,保温 6.5 小时后使用;

[0235] (3-3)压丸:明胶盒温度 65℃,保温罐温度 58℃,喷体温度 49℃,冷风机温度 23℃,供胶罐压力 0.037Mpa,胶皮厚度 1.3 mm,并将所述步骤(2)中制备得到的内容物药液定量供给,装量为 690mg/粒,胶囊封装成丸,通过通风转笼定型后的胶丸;

[0236] (3-4)洗丸:将定型的胶丸装入晾丸盘内,送入洗丸室,用 95% 乙醇洗丸,使胶丸表面无油腻;

[0237] (3-5)干燥:将洗好的胶丸置于干燥室干燥,干燥温度控制在 22℃,湿度控制在

50% 以下；

[0238] (3-6)包衣：精拣去掉大丸、小丸、畸形丸、漏油丸、薄壁丸、气泡丸，胶丸表面光亮，不得有漏油及带网印的丸，将挑选好的表面光滑的胶丸放入包衣锅内进行预热，调节喷量 350g/min 和温度为 22℃，保证喷度的充分雾化，调整包衣机的温度，进风温度控制在 88℃，出风温度控制在 55℃，雾气压力为 0.5Mpa 和转速为 8rpm，然后进行自动包衣，得到六维磷脂软胶囊。

[0239] 显然，上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例，而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。