中图分类号：R917；R927　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)14－0061－06
doi:10.3969 / j.issn.1006－4931.2025.14.014

熊去氧胆酸片质量分析及提升建议*

姜文霞，王振波，马　玲，陈　欢，平吉文，黄钰馨，孙　莹

（宁夏回族自治区药品检验研究院·宁夏药品质量控制与评价重点实验室，宁夏　银川　750002）

摘要：目的　提升熊去氧胆酸片的质量标准。**方法**　采用高相液相色谱法测定样品中 6 种成分含量，色谱柱为 Agilent ZORBAX XDB－C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），流动相为 0.05% 三氟乙酸水溶液－0.05% 三氟乙酸乙腈溶液（梯度洗脱），流速为 0.8 mL / min；蒸发光散射检测器参数：漂移管温度为 50～70 ℃，载气流量为 1.6 L / min，柱温为 25 ℃，进样量为 20 μL。按现行质量标准（2020 年版《中国药典（二部）》）检验结合探索性研究（有关物质测定、溶出行为一致性、微生物限度方法适用性试验）对 2023 年国家抽检的样品进行质量评价。**结果**　法定检验样品总体合格率为 99.42%。有关物质测定中，熊去氧胆酸与杂质、各杂质间均能有效分离，辅料不干扰测定。在破坏性试验中，各色谱峰分离度良好；在酸、碱、高温和光破坏中，均产生了杂质 G；样品在酸性条件下稳定性较差，在氧化条件下相对稳定。各杂质在各自质量浓度范围内与峰面积线性关系均良好（$r>0.998$，$n=6$），平均加样回收率为 93.30%～100.12%，*RSD* 为 0.45%～1.89%（$n=6$）。精密度、稳定性、重复性试验的 *RSD* 均小于 2.0%。频率分布图和箱式图表明，样品中的主要杂质为鹅去氧胆酸，其中 E 企业和 F 企业的杂质种类最少，且 F 企业的鹅去氧胆酸含量最低、离散度最小，C 企业的鹅去氧胆酸与总杂离散度最大，B 企业的鹅去氧胆酸与总杂离散度最小，且通过一致性评价。所有样品的 45 min 溶出度均大于 70%，溶出度均值呈正态分布，且未出现明显的离散，微生物限度适用性试验表明，所有样品需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数检测结果均符合规定，且均未检出大肠埃希菌和沙门菌。**结论**　熊去氧胆酸片现行质量标准需进一步提高，建议增加有关物质和溶出度检测，完善质量标准。

关键词：熊去氧胆酸片；质量分析；质量标准；有关物质；溶出度；微生物限度

Quality Analysis and Improvement Suggestions for Ursodeoxycholic Acid Tablets

JIANG Wenxia, WANG Zhenbo, MA Ling, CHEN Huan, PING Jiwen, HUANG Yuxin, SUN Ying

(Ningxia Hui Autonomous Region Institute of Drug Inspection·Ningxia Key Laboratory of Drug Quality Control and Evaluation, Yinchuan, Ningxia, China　750001)

Abstract: Objective　To improve the quality standard of Ursodeoxycholic Acid Tablets. **Methods**　High－performance liquid chromatography (HPLC) was used to determine the six components in the samples, and the chromatographic column was Agilent ZORBAX XDB－C_{18} column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was 0.05% trifluoroacetic acid aqueous solution－0.05 % trifluoroacetic acid acetonitrile solution (gradient elution), the flow rate was 0.8 mL / min. The parameters of evaporative light scattering detector were as follows: the drift tube temperature was 50－70 ℃, the carrier gas flow rate was 1.6 L / min, the column temperature was 25 ℃, and the injection volume was 20 μL. Samples collected from the 2023 national drug inspection were evaluated for quality according to the current quality standard [*Chinese Pharmacopoeia 2020* (Volume Ⅱ)] test combined with exploratory research (determination of related substances, consistency of dissolution behavior, applicability test of microbial limit method). **Results**　The overall qualified rate of samples by legal test was 99.42%. In the determination of related substances, ursodeoxycholic acid and impurities, as well as different impurities were effectively separated, with no interference from excipient. In the destruction test, the resolution of each chromatographic peak was good. The impurity G was produced in acid, alkali, high temperature and light damage. The stability of the sample was poor under acidic conditions, but relatively stable under oxidizing conditions. There was a good linear relationship between the peak area and the mass concentration of each impurity ($r>0.998$, $n=6$). The average recovery was 93.30% － 100.12%, and *RSD* was 0.45% － 1.89% ($n=6$). The *RSD*s of precision, stability and repeatability tests were all less than 2.0 %. The frequency distribution diagram and box plot showed that the main impurity in the sample was chenodeoxycholic acid. Among them, the impurity types of E enterprise and F enterprise were the least, and the chenodeoxycholic acid content of F enterprise was the lowest and the dispersion was the smallest. The chenodeoxycholic acid and total impurity dispersion of C enterprise were the largest, while the chenodeoxycholic acid and total impurity dispersion of B enterprise were the smallest, and passed the consistency evaluation. The dissolution of all samples at 45 min was higher than 70%, and the mean dissolution of each manufacturer was normally distributed, and there was no obvious dispersion. The microbial limit adaptability test showed that the total number of aerobic bacteria, molds and yeasts in all samples met the requirements, and no *Escherichia coli* and *Salmonella* were detected. **Conclusion**　The current quality standard of Ursodeoxycholic Acid Tablets needs to

* **基金项目：**宁夏回族自治区重点研发计划项目［宁科社〔2017〕13 号］。

第一作者：姜文霞，女，大学本科，副主任药师，研究方向为药品检验及质量研究，（电子信箱）775911798@qq.com。

be further improved. It is suggested to increase the detection of related substances and dissolution to improve the quality standard.
Key words: Ursodeoxycholic Acid Tablets; quality analysis; quality standard; related substance; dissolution; microbial limit

熊去氧胆酸(UDCA)是一种天然亲水性胆汁酸,具有良好的耐受性,口服后可迅速在空肠和回肠前部被动转运吸收,在回肠末端通过主动转运吸收,临床多用于治疗各种肝胆汁积性肝病,如原发性胆汁淤积性肝硬化、原发性硬化性胆管炎等,且不良反应低[1]。UDCA于1957年首次在日本上市,分别于1986年和2012年50 mg和250 mg规格的片剂相继在国内上市。国内熊去氧胆酸片、原料药现行标准为2020年版《中国药典(二部)》[2];同时,原料药在欧洲药典10.0版(EP10.0)[3]、美国药典43版(USP43)[4]、日本药局方17版(JP2016)[5]、英国药典2020版(BP2022)[6]中均有收载;片剂在JP2016、USP43、BP2022中也有收载。本研究中按现行质量标准[7-15]对熊去氧胆酸片进行检验,并针对其中发现的问题开展探索性研究,进而从有效性、安全性角度对该样品进行质量评价,并提出相关建议,以完善质量标准。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-40D型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);FADT-1206型自动溶出度仪(上海富科思分析仪器有限公司);XPE205型电子天平(精度为0.01 mg)、S470-K型多参数测试仪,均购自瑞士Mettler Toledo公司;G75型高压蒸汽灭菌器(爱安姆科学仪器<北京>有限公司);IN260plus型电热恒温培养箱(德国Memmert公司);AC2-5S1型生物安全柜(新加坡ESCO公司)。

1.2 试药与菌株

样品173批次,来自企业A-F(规格为50 mg或250 mg);熊去氧胆酸片(日本田边三菱制药株式会社,批号为G271TA);熊去氧胆酸片(美国Allergan公司,批号为100001654221);对照品熊去氧胆酸(批号为110755-202005,含量99.0%)、鹅去氧胆酸(批号为110806-202009,含量96.2%)、胆石酸(批号为100127-201903,含量99.0%)、胆酸(批号为100078-202216,含量98.4%),均购自中国食品药品检定研究院;对照品杂质D(批号为0116-RE-0078,含量97.6%),杂质E(批号为0421-RD-0071,含量99.9%),杂质F(批号为1109-RB-0010,含量99.6%),杂质G(批号为0113-RE-0023,含量93.6%),杂质H(批号为0128-RE-0018,含量86.6%),杂质I(批号为0128-RE-0020,含量98.2%),杂质26(批号为0617-RE-0008,含量96.0%),去氢胆酸(批号为0228-RD-0023,含量99.8%),均购自广州佳途科技股份有限公司;乙腈、三氟乙酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为娃哈哈纯净水。

枯草芽孢杆菌[*Bacillus subtilis*,菌株编号为CMCC(B)63501]、金黄色葡萄球菌[*Staphylococcus aureus*,编号为CMCC(B)26003]、铜绿假单胞菌[*Pseudomonas aeruginosa*,编号为CMCC(B)10104]、白色念珠菌[*Candida lbicans*,编号为CMCC(F)98001]、黑曲霉菌[*Aspergillus niger*,编号为CMCC(F)98003]、大肠埃希菌[*Escherichia coli*,编号为CMCC(B)44102]、乙型副伤寒沙门菌[*Salmonella paratyphi B*,编号为CMCC(B)50094],均购自中国食品药品检定研究院。

2 方法与结果

2.1 法定检验

本研究中样品为2023年国家药品抽检品种,涉及全国31个省(自治区、直辖市)药品生产、经营和使用单位,其中经营单位139批次,生产企业21批次,使用单位13批次。分别按2020年版《中国药典(二部)》标准及企业注册标准对173批样品进行检验,检验项目包括样品性状、鉴别、有关物质、溶出度(崩解时限)、质量差异、含量测定。结果173批样品中有1批含量测定项目不合格,总合格率为99.42%,符合现行标准。

2.2 探索性研究:有关物质测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent ZORBAX XDB-C_{18}柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.05%三氟乙酸水溶液(A)-0.05%三氟乙酸乙腈溶液(B),梯度洗脱(洗脱程序见表1);流速:0.8 mL/min;蒸发光散射(ELSD)检测器参数:漂移管温度为50~70 ℃,载气流量为1.6 L/min;柱温:25 ℃;进样量:20 μL。

表1 梯度洗脱程序

Tab. 1 Gradient elution procedures

t(min)	流动相A(%)	流动相B(%)	t(min)	流动相A(%)	流动相B(%)
0	60	40	45	20	80
25	60	40	50	60	40
30	35	65	55	60	40

2.2.2 溶液制备

混合对照品溶液:分别取对照品杂质D 5.08 mg、去氢胆酸5.62 mg、胆酸10.80mg、杂质H 5.00 mg、熊去氧胆酸5.27 mg、杂质I 9.44 mg、杂质F 5.42 mg、杂质26 5.45 mg、鹅去氧胆酸15.21 mg、杂质E 10.23 mg、杂质G 10.92 mg、胆石酸20.15 mg,精密称定,分别置10 mL容量瓶中,用甲醇溶解并定容,摇匀,即得单一对照品贮备液。取适量,用甲醇稀释,制成每1 mL中分别含鹅去氧胆酸3,15,30,60,75,150 μg和其他对照品5,8,10,

12，15，20 μg的系列混合对照品溶液。

系统适用性溶液：取熊去氧胆酸对照品200 mg，精密称定，置20 mL容量瓶中，精密加入各单一对照品贮备液0.5mL，用甲醇溶解并定容，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

供试品溶液：取样品（A企业，批号为220204）细粉适量，精密称定，加甲醇溶解，制成每1mL中约含熊去氧胆酸10 mg的溶液，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

阴性对照品溶液：按处方比例称取各空白辅料，混匀，按供试品溶液制备方法制备，即得。

空白溶剂：以甲醇作空白溶剂。

2.2.3 *方法学考察*

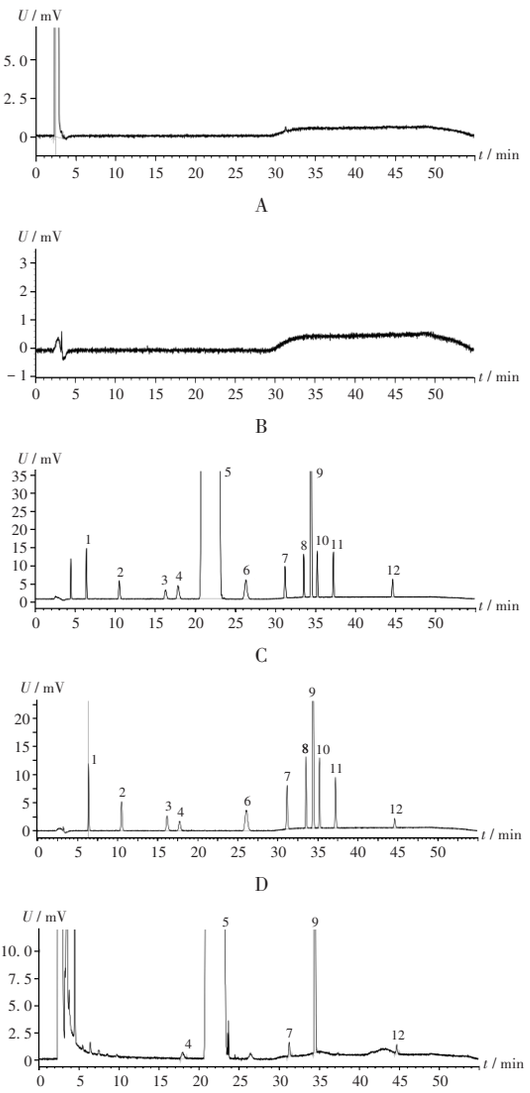
系统适用性试验和专属性试验：取2.2.2项下5种溶液各适量，按2.2.1项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果溶剂和空白辅料溶液对测定无干扰，各物质间的分离度均能达到要求。详见图1。

破坏性试验：取样品（A企业，批号为220204）适量，分别进行下列试验。1）未破坏。2）酸破坏。取样品100 mg，精密称定，置10 mL容量瓶中，加入甲醇5 mL使溶解，加入0.1 mol/L盐酸溶液1 mL，室温放置1 h，加入1 mol/L氢氧化钠溶液1 mL进行中和，用甲醇稀释并定容，摇匀，滤过。3）碱破坏。取样品约100 mg，精密称定，置10 mL容量瓶中，加入甲醇5 mL使溶解，加入1 mol/L氢氧化钠溶液1 mL，室温放置4 h，加入1 mol/L盐酸溶液1 mL进行中和，用甲醇稀释并定容，摇匀。4）氧化破坏。取样品约100 mg，精密称定，置10 mL容量瓶中，加入甲醇5 mL使溶解，加入30%过氧化氢1 mL，室温放置8 h，用甲醇稀释并定容，摇匀，滤过。5）高温破坏。取样品约100 mg，精密称定，置10 mL容量瓶中，加入甲醇5 mL使溶解，60 ℃水浴加热4 h，放冷，用甲醇稀释并定容，摇匀。6）光照破坏。取样品约100 mg，精密称定，置10 mL容量瓶中，加入用甲醇溶解并定容，摇匀，取样品溶液，于4 500 lx照度下放置4 h，滤过，按2.2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果见图2。

线性关系考察：精密量取2.2.2项下单一对照品贮备液各1 mL，置10 mL容量瓶中，用甲醇定容，摇匀作为溶液1；精密量取0.05，0.10，0.20，0.30，0.40，0.50，0.60，0.80，1.00 mL，分别置2 mL容量瓶中，用甲醇定容，作为系列混合对照品溶液。按2.2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，以待测成分质量浓度（X，μg/mL）对数（lg）值为横坐标、峰面积（Y）为纵坐标进行线性回归。结果见表2。

精密度、稳定性、重复性试验：按相关要求进行方法学考察，结果精密度、稳定性、重复性试验的*RSD*均小于2.0%，表明仪器精密度良好，供试品溶液室温放置12 h内基本稳定，方法重复性良好。

加样回收试验：按处方比例称取空白辅料21份，分



1. 杂质D 2. 去氢胆酸 3. 胆酸 4. 杂质H 5. 熊去氧胆酸 6. 杂质I 7. 杂质F 8. 杂质26 9. 鹅去氧胆酸 10. 杂质E 11. 杂质G 12. 胆石酸

A. 阴性对照品溶液 B. 空白溶剂 C. 系统适用性溶液 D. 混合对照品溶液 E. 供试品溶液

图1 专属性试验高效液相色谱图

1. Impurity D 2. Dehydrocholic acid 3. Cholic acid 4. Impurty H 5. Ursodeoxycholic acid 6. Impurity I 7. Impurity F 8. Impurity 26 9. Chenodeoxycholic acid 10. lmpurity E 11. lmpurity G 12. Lithocholic acid

A. Negative reference solution B. Blank solvent C. System suitability solution D. Mixed reference solution E. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms of the specificity test

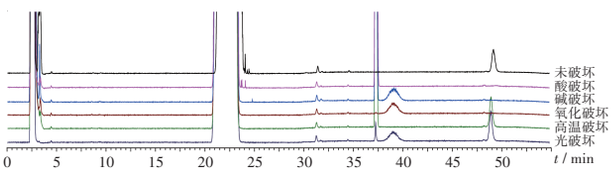


图2 破坏试验高效液相色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of the destruction test

表2 线性范围及检测限、定量限考察结果($n=6$)

Tab. 2 Results of the linear range, LOD and LOQ investigation

待测成分	回归方程	r	线性范围(μg/mL)	检测限(μg/mL)	定量限(μg/mL)
杂质D	$Y_1=1.819\,9X_1+3.057\,6$	0.999 9	4.96~14.87	2.48	4.96
去氢胆酸	$Y_2=1.885\,2X_2+2.748\,0$	0.999 9	8.41~22.44	5.61	8.41
胆酸	$Y_3=1.957X_3+2.573$	0.999 1	7.97~21.26	5.31	7.97
杂质H	$Y_4=1.989\,3X_4+2.563\,4$	0.998 9	6.50~17.32	4.33	6.50
熊去氧胆酸	$Y_5=1.874X_5+2.576\,1$	0.999 0	7.90~21.08	5.27	10.54
杂质I	$Y_6=1.861\,8X_6+2.574\,0$	0.999 9	13.91~37.08	9.27	13.91
杂质F	$Y_7=2.064\,0X_7+2.723\,0$	0.999 1	5.40~16.19	2.70	5.40
杂质26	$Y_8=1.986\,4X_8+2.858\,4$	0.999 7	5.23~15.70	2.62	5.23
鹅去氧胆酸	$Y_9=1.665\,3X_8+3.267\,9$	0.999 3	3.66~146.32	1.04	3.66
杂质E	$Y_{10}=1.931\,2X_9+2.98$	0.999 7	5.11~15.33	2.56	5.11
杂质G	$Y_{11}=1.839\,3X_{11}+2.975$	0.999 7	5.11~15.33	2.56	5.11
胆石酸	$Y_{12}=1.682X_{12}+3.053\,7$	0.999 2	5.04~12.60	3.78	5.04

别置2 mL容量瓶中，分别精密加入线性关系考察项下溶液1 0.05，0.20，0.30，0.40，0.50，0.60，1.00 mL，各3份，用甲醇溶解并定容，摇匀，滤过，即得供试品溶液，再按2.2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，并计算加样回收率。结果杂质D、去氢胆酸、胆酸、杂质H、杂质I、杂质F、杂质26、鹅去氧胆酸、杂质E、杂质G、胆石酸平均加样回收率分别为96.29%，97.30%，96.36%，93.30%，99.86%，98.84%，100.12%，99.62%，96.25%，95.98%，98.07%，*RSD*分别为1.54%，1.62%，1.89%，1.04%，1.69%，1.08%，0.75%，1.76%，0.45%，0.76%，1.08%。

2.2.4 样品含量测定

取90批具有代表性的样品各适量，按2.2.2项下方法制备供试品溶液，按2.2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，并计算样品含量。结果见表3。对所有生产企业样品的各杂质和杂质总量数据绘制箱式图和频率分布图。详见图3、图4。

2.3 探索性研究：溶出行为一致性考察

2020年版《中国药典(二部)》熊去氧胆酸片项无溶

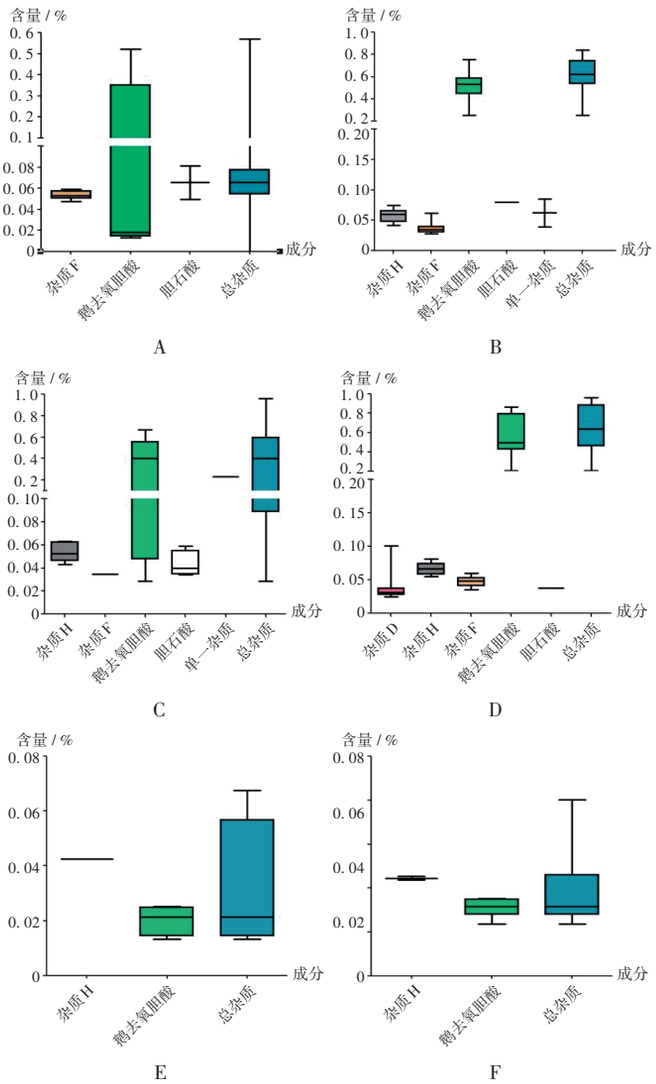
表3 样品中6个成分含量测定结果(%)

Tab. 3 Results of content determination of six components in the samples (%)

生产企业编号	鹅去氧胆酸	杂质H	杂质F	胆酸	胆石酸	杂质总量
A($n=18$)	0.12	NA	0.05	NA	0.06	0.14
B($n=22$)	0.50	0.06	0.04	NA	0.08	0.57
C($n=16$)	0.32	0.05	0.04	NA	0.04	0.39
D($n=19$)	0.56	0.07	0.05	NA	0.04	0.44
E($n=5$)	0.02	0.04	NA	NA	NA	0.03
F($n=10$)	0.04	0.03	NA	未NA	NA	0.04

注：NA为未检出。

Note: NA refered to not detected.



A - F. 生产企业编号

图3 杂质含量箱式图

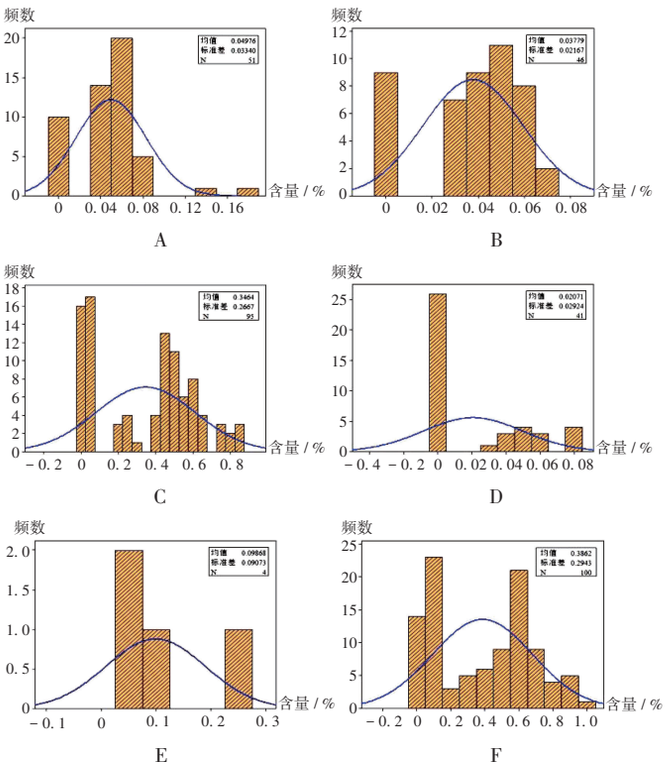
A - F. Code of manufacturing enterprises

Fig. 3 Impurity content box plot

出度检查，参考原国家食品药品监督管理总局制订的相关固体制剂溶出试验[16-17]，分别以水、pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8、pH 7.5、pH 8.0为溶出介质，并考察不同转速(50，75，100 r/min)和测定方法(桨法和篮法)，最终确定以0.03 mol/L磷酸二氢钾-0.12 mol/L磷酸氢二钾溶液(50∶50，*V*/*V*，用1 mol/L NaOH溶液调pH至7.5)900 mL为溶出介质，50 r/min旋转45 min后，取溶液，滤过，采用2020年版《中国药典(二部)》中熊去氧胆酸片项含量测定色谱条件，进样量为50 μL。对6家生产企业的样品进行考察，同时与参比制剂进行相似性评价，并对选取的有代表性的102批次样品进行测定。详见图5至图8。

2.4 探索性研究：微生物限度方法适用性试验及分析

根据2020年版《中国药典(四部)》附录“微生物限度检查法”对样品进行需氧菌总数、霉菌和酵母菌总

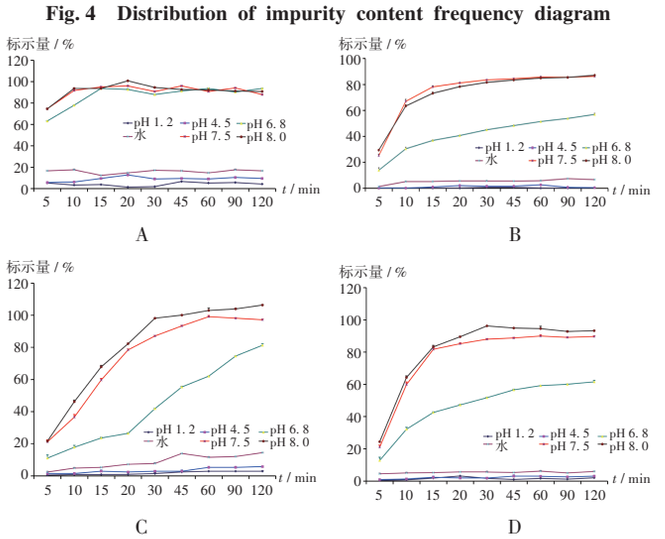


A. 杂质 H　B. 杂质 F　C. 鹅去氧胆酸　D. 胆石酸
E. 单一杂质　F. 总杂质

图 4　杂质含量频数分布图

A. Impurity H　B. Impurity F　C. Chenodeoxycholic acid　D. Lithocholic acid　E. Single impurity　F. Total impurities

Fig. 4　Distribution of impurity content frequency diagram



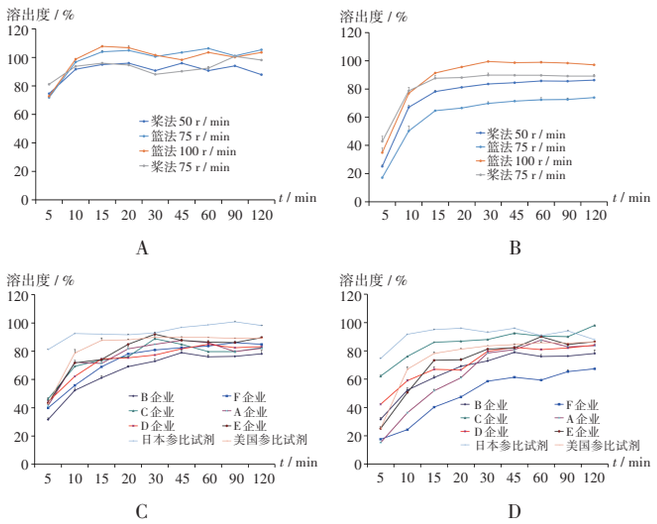
A. 日本参比制剂　B. 美国参比制剂　C. 国产制剂(规格 50 mg)
D. 国产制剂(规格 250 mg)

图 5　样品在不同介质中的溶出曲线

A. Japanese reference formulation　B. U. S. reference formulation
C. Domestic 50 mg formulation　D. Domestic 250 mg formulation

Fig. 5　Dissolution curves of samples in different media

数、控制菌检查，分别采用平皿(制成 1∶20 供试液，*V* / *V*，直径 90 mm，1 mL / 皿)法和培养基稀释法对需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、控制菌大肠埃希菌和沙门菌进



A. 日本参比制剂　B. 美国参比制剂　C. 国产制剂浆法 75 r / min
D. 国产制剂浆法 50 r / min

图 6　样品测定不同方法及转速的溶出曲线

A. Japanese reference formulation　B. U. S. reference formulation
C. Domestic formulation for paddle method of 75 r / min　D. Domestic formulation for paddle method of 50 r / min

Fig. 6　Dissolution curves of samples by different methods and rotation speeds

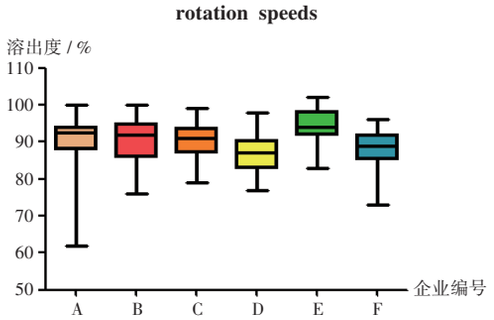


图 7　溶出度测定结果箱式图

Fig. 7　Box plot of dissolution of determination results

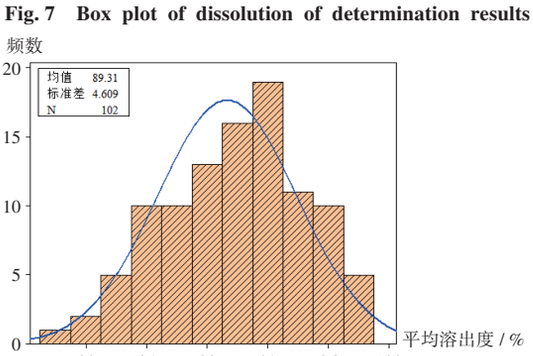


图 8　样品测定结果频率分布图

Fig. 8　Frequency distribution of determination results for samples

行适用性试验，计算回收率。计数方法适用性试验中，采用平皿法时，回收率 =(试验组菌落数 - 供试品对照组菌落数的值)/ 菌液对照组菌落数，应在 0.5 ~ 2 范围内，若各试验菌的回收试验均符合要求，即方法有效。控制菌检查方法适用性试验中，设立试验组、阳性组和阴性组，试验组和阳性组均应检出相应控制菌，阴性组无

菌生长。

对12家生产企业的102批次样品采用平皿倾注法分别进行需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数检测，所有供试品均符合规定，采用常规法进行大肠埃希菌和沙门菌检查，所有供试品均未检出大肠埃希菌和沙门菌。

3 讨论

3.1 现行标准

2020年版《中国药典(一部)》中对熊去氧胆酸原料药中有关物质采用薄层色谱法进行检查，试验中发现，使用国产硅胶G板未能检视出相应杂质斑点，更换为进口Merck薄层硅胶、60 F_{254}板，相应斑点方能显色；且有1个对照溶液颜色较浅，显色后在空气中很快褪色，不易检视观察，存在耐用性和稳定性较差的问题；熊去氧胆酸片未进行有关物质和溶出度检查，缺乏对药品安全性、有效性指标的控制，存在质量标准不完善的问题。本研究中优化了熊去氧胆酸片有关物质的测定方法，并对溶出曲线一致性进行考察，并建立了微生物限度检查方法，全面考察熊去氧胆酸片的质量状况。

3.2 有关物质考察

不同生产企业的熊去氧胆酸片主要检出4种已知杂质，其中鹅去氧胆酸、胆酸、胆石酸均为生产熊去胆酸片的起始物料引入，杂质H、杂质F为生产熊去胆酸片的工艺杂质，鹅去氧胆酸、杂质H为熊去氧胆酸异构体，也可能是生产过程中构型转化产生。各企业制剂杂质的种类存在差异，通过对各企业提供的熊去胆酸片进行检测对比发现，制剂杂质种类与其原料药基本一致，但检出结果均略高于原料药，由此推测制剂工艺环节不会产生新的杂质，但已知杂质量会有所增加。在拟订的原料药和制剂的质量标准草案有关物质项下，应对5种已知杂质分别进行控制。

3.3 溶出行为一致性的考察

将国内制剂的平均溶出度与参比制剂比较，采用相似因子(f_2)比较法进行分析，结果表明，通过一致性评价的B企业(规格为250 mg)与美国参比制剂(规格为250 mg)具有相似性，其他50 mg规格的国产制剂与日本参比制剂均不相似，仿制药生产企业应综合评定原料和产品处方工艺的影响优化产品。

3.4 方法评价

按法定标准检验，本研究中样品合格率为99.42%，该批样品平均片重低于合格产品，分析原因为投料不足或压片差异导致，说明厂家质量管理尚不完善；结合探索性研究表明，抽样样品总体质量情况一般，整体杂质检出情况较稳定，其主要杂质为鹅去氧胆酸，制剂中杂质种类与原料药基本一致。通过一致性评价厂家的溶出曲线与其对应的参比制剂相似，而其他50 mg规格的国产溶出曲线与日本参比制剂均不相似。2020年版《中国药典(一部)》中，对熊去氧胆酸片未进行有关物质和溶出度检查，为更好地反映药品的质量，建议增加有关物质和溶出度检查，完善质量标准。

参考文献

[1] 尤梅桂. 熊去氧胆酸的研究概况[J]. 药学研究，2021，40(3)：199－202.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：1789.
[3] European Pharmacopoeia Commission. European Pharmacopoeia[M]. 10.0 edition. Strasbourg：European Directorate for Quality Medicines，2019：3880－3882.
[4] U. S. Pharmacopeial Convention. USP 43－NF38[EB/OL]. (2019－10－04)[2024－06－29]. https://www.uspnf.com/notices/usp－nf－final－print－edition.
[5] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. The Japanese Pharmacopoeia[M]. 17th edition. Tokyo：the Ministry of Health，Labor and Welfare，2016：1750－1751.
[6] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2020[M]. London：Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，2022：1476－1478.
[7] 张宗磊，付丙月，孔祥雨，等. 熊去氧胆酸合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志，2021，31(8)：593－596.
[8] 张　雪，张　悦，刘梦雨，等. 生物法合成熊去氧胆酸研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版)，2024，37(2)：101－110.
[9] 张宗磊，蔡文卿，邓玉晓，等. 三种熊去氧胆酸杂质的合成[J]. 精细化工中间体，2023，53(3)：30－33.
[10] 房思萌，隋玉荣，韩晓捷. 高效液相色谱－电喷雾检测器测定熊去氧胆酸的有关物质[J]. 药物分析杂志，2023，43(9)：1523－1532.
[11] 张倚鸣，冉启军，程　铖，等. 熊去氧胆酸有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志，2023，54(4)：533－539.
[12] 孙雪林，徐文峰，胡　欣. 熊去氧胆酸的杂质控制研究进展[J]. 中国药房，2022，33(21)：2681－2684.
[13] 邓　锋，林向华，余　燕. 熊去氧胆酸片溶出度差异分析[J]. 广东药学院学报，2012，28(5)：483－486.
[14] 代春江. 熊去氧胆酸胶囊溶出度测定方法研究[J]. 中国药业，2008，17(7)：19－20.
[15] 赵　娜，石　靖. 口服固体仿制药体外一致性评价中的非常规研究及常见问题解析[J]. 药学学报，2021，56(6)：1739－1744.
[16] 国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出度实验技术指导原则[A/OL]. (2015－02－01)[2024－04－16]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/30.
[17] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[A/OL]. (2016－03－18)[2024－04－16]. https://www.nmpa.gov.cn/rectory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html.

(收稿日期：2024－04－16；修回日期：2024－10－17)