

四种药典空心胶囊及其原料标准现状及研究

郭文旭^{1,2}, 王丹丹^{2*}, 陈悦², 俞辉², 柳文媛¹

(1. 中国药科大学, 南京 210009; 2. 浙江省食品药品检验研究院, 浙江省药品接触材料质量控制研究重点实验室, 杭州 310004)

摘要: 空心胶囊作为药物的常用载体, 具有掩盖药物不良气味、提高生物利用度, 便于吞服等优点。《中国药典》2020年版、EP10.8、USP44-NF39、JP18均收录了对不同空心胶囊及其原料进行质量控制的相关标准。本文通过比较不同国家之间收录标准的差异, 将空心胶囊及其原料检查项目进行了梳理, 研究表明, 国外药典对胶囊和胶囊原材料的质量控制更为精细, 可为我国对空心胶囊及其原料标准的完善和提高提供参考。

关键词: 空心胶囊; 药典; 胶囊原料; 限度标准; 比较研究

中图分类号: R 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2023)02-0000-00

doi: 10.19778/j.chp.2023.02.00?

Status and research of four pharmacopoeias hollow capsules and their raw material standards*

GUO Wenxu^{1,2}, WANG Dandan², CHEN Yue², YU Hui², LIU Wenyan¹

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory of Drug Contacting Materials Quality Control of Zhejiang Province, Hangzhou 310004, China)

Abstract: As a common carrier of drugs, hollow capsules have the advantages of masking the bad smell of drugs, improving bioavailability, and making them easy to swallow. The 2020 edition of the Chinese Pharmacopoeia, EP10.8, USP44-NF39, JP18 all contain relevant standards for quality control of different hollow capsules and their raw materials. By comparing the differences in inclusion standards between different countries, this paper sorts out the inspection items of hollow capsules and their raw materials, and the results show that the quality control of capsules and capsule raw materials in foreign pharmacopoeias is more fine, which can provide a reference for the improvement and improvement of hollow capsules and their raw material standards in China.

Key words: hollow capsules; pharmacopoeia; capsule raw materials; limit standards; comparative studies

空心胶囊是用于盛装固体药物最普遍的药用载体之一, 具有能够遮盖药物气味、提高药物稳定性, 易于吞服等优点。近年来, 因明胶空心胶囊工艺成熟, 成本较低, 简单易制备, 其在我国市场占有率为

77%, 明胶空心胶囊中铬的含量超标而可能引起癌症的发生^[1], 也存在一定的安全风险, 使用环氧乙烷灭菌过程中, 残留灭菌剂的含量也会危害人体健康^[2]。随着制作工艺与检验方法的改进和更新以及

* 基金项目: 浙江省药品监管系统科技计划项目(编号 2022004)

第一作者简介: 郭文旭, 硕士研究生; 研究方向: 药用辅料和包装材料检验和研究。Tel: 17861313137; E-mail: 1191547318@qq.com

** 通讯作者简介: 王丹丹, 副主任药师; 研究方向: 药用辅料和包装材料检验和研究 Tel: 0571-87180327; E-mail: bailifenlan2009@126.com

药典标准的实施,这些问题得到逐步解决,近年来,新型植物胶囊的出现,规避了明胶空心胶囊使用的一些安全风险:一方面可以满足部分宗教信仰人群和素食主义者的需求,另一方面也可以避免可能存在的动物疾病^[3],从源头上解决了部分胶囊的安全性问题。然而,植物胶囊生产工艺较复杂且不成熟,生产成本较高^[4],目前仅占我国总空心胶囊市场的 23%,但是作为新型胶囊,可能是未来的一个发展方向。

本文通过对比分析了《中华人民共和国药典》简称《中国药典》2020 年版、2022 年《欧洲药典》10.8 版(EP10.8)、2021 年《美国药典》(USP44-NF39)和 2021 年《日本药局方》18 版(JP18)中空心胶囊及其原料质量标准的异同,对空心胶囊及其原料的质量控制标准进行探讨,为我国进一步提高空心胶囊质量控制标准提供参考,使药品安全得到进一步提升。

1 空心胶囊来源

目前市场上存在的空心胶囊主要由两类材料制成,一类是由动物皮骨中的胶原蛋白为原料制成的动物源空心胶囊即明胶空心胶囊,另一类则是非动物源空心胶囊即植物胶囊,植物空心胶囊又根据原材料的来源分为羟丙甲纤维素空心胶囊,羟丙基淀粉空心胶囊,普鲁兰多糖空心胶囊等,针对不同原材料,《中国药典》2020 年版、EP10.8、USP44-NF39、JP18 也有制订了相应的限度标准检查项目。

2 空心胶囊检查项目对比

《中国药典》2020 年版中收录的明胶空心胶囊检查项目有 14 项,分别为松紧度、脆碎度、崩解时限、亚硫酸盐、对羟基苯甲酸酯类、氯乙醇、环氧乙烷、干燥失重、炽灼残渣、铬、重金属、砷盐、微生物限

度;而羟丙甲纤维素空心胶囊,羟丙基淀粉空心胶囊,普鲁兰多糖空心胶囊中则包含了松紧度、脆碎度、崩解时限、干燥失重、炽灼残渣、重金属、微生物限度 7 项检查项目。国外药典中仅 JP18 收录了空心胶囊的质量标准限度,而美国药典论坛(USP PF48)也刚刚提出空心胶囊的收载建议,其检测项目均只包括崩解时限、干燥失重、微生物限度 3 项检查项目,且检查方法也不尽相同。

以明胶空心胶囊的崩解时限为例。《中国药典》2020 年版、USP PF48 采用崩解仪的方法测定胶囊的崩解时限,JP18 则采用手动摇晃的方法测定;在测定时,JP18 方法在胶囊中不加填充物,但对胶囊溶解后溶液的酸碱度进行限制;《中国药典》2020 年版和 USP PF48 则采用在胶囊中加填充物的方式测定,但填充物有一定差异:《中国药典》2020 年版中采用水不溶的滑石粉作为填充物,USP PF48 中采用易溶的乳糖作为胶囊填充物。相对水不溶的填充物,水溶性填充物在测定的过程中可以清楚观察胶囊的崩解过程,准确把握胶囊彻底崩解的时间。此外,对于偏大的不能采用崩解仪进行崩解的胶囊 USP PF48 也做了详细地检查方法参考。

干燥失重方面,《中国药典》2020 年版、JP18 和 USP PF48 检查方法差异不大,而限度范围上《中国药典》较为宽裕。在微生物限度上,《中国药典》2020 年版除需氧菌、霉菌和酵母菌总数的控制外,还另外包含了大肠埃希菌和沙门菌的控制,JP18 和 USP PF48 仅限定了需氧菌、霉菌和酵母菌总数,值得注意的是,USP PF48 中提出了对吸入式胶囊的微生物限度进行控制,而吸入式胶囊作为前沿技术国内药典并未收载该类胶囊,除微生物限度外,其他检查项目是否适用以及是否需要新的检查项目还有待发现。检查方法对比详见表 1。

表 1 四种药典中明胶空心胶囊崩解时限、干燥失重、微生物限度方法比较^[5-7]

Tab. 1 Comparison of gelatin hollow capsule disintegration time, drying loss and microbial limit methods in four pharmacopoeias

检查项目对比 (comparison of inspection items)	《中国药典》2020 年版 ChP 2020	JP18	USP PF48
崩解时限(disintegration)	取 6 粒,填充滑石粉在崩解仪中 10 min 内崩解	取 1 粒,加 50 mL 水摇晃,测试 5 次,在 10 min 内崩解,溶解溶液呈中性或微酸性	取 6 粒,填充乳糖在崩解仪中 15 min 内崩解。 大于 18 mm 的胶囊采用另外的仪器
干燥失重(loss on drying)	取 1.0 g,帽、体分开,105 °C 干燥 6 h, 12.5% ~ 17.5%	取 1 g,在 105 °C 干燥 2 h,13% ~ 16%	取 0 ~ 2.0 g,盖体分离,在(105 ± 2)°C 干燥 5 h,9% ~ 16%
微生物限度(microbial limit)	需氧菌总数 ≤ 10 ³ cfu/g,霉菌和酵母菌总数 ≤ 10 ² cfu/g,不得检出大肠埃希菌;每 10 g 供试品中不得检出沙门菌	需氧菌总数 ≤ 10 ³ cfu/g,霉菌和酵母菌总数 ≤ 10 ² cfu/g	需氧菌总数 ≤ 10 ³ cfu/g,霉菌和酵母菌总数 ≤ 10 ² cfu/g 吸入式胶囊制剂控制:需氧菌总数 ≤ 10 ² cfu/g,霉菌和酵母菌总数 ≤ 10 cfu/g

3 胶囊原料检查项目比较

3.1 明胶

明胶在医药领域用途广泛,也是明胶空心胶囊的主要原材料,在《中国药典》2020年版中,分别在二部中收录了明胶,在四部中收录胶囊用明胶两个品种,在此仅探讨胶囊原料,即胶囊用明胶的检查项目,而 JP18、USP44-NF39 和 EP10.8 的收载品种则均为明胶。明胶的质量将直接决定明胶空心胶囊的

质量,因此对明胶质量进行控制,也能反映到明胶空心胶囊的生产质量上。JP18、USP44-NF39 和 EP10.8 对明胶的质量控制更为细致,除了常规的物理化学性质的考察,还增加了锌、铁的检查项目,《中国药典》2020年版中仅仅更为严格地限定了铬含量和金属的总量。《中国药典》2020年版对胶囊用明胶的透光率、炽灼残渣进行了限度检查,在宏观上对胶囊用明胶的质量进行了控制。详见表 2。

表 2 四种药典中明胶质量标准比较^[13-14]

Tab. 2 Comparison of gelatin quality standards in four pharmacopoeias

检查项目对比 (comparison of inspection items)		ChP 2020 (胶囊用明胶)	JP18/EP10.8/ USP44-NF39(明胶)
明胶(gelatin)	凝冻强度(freezing intensity)	标示值的±20%以内	标示值的80%到120%
	酸碱度(acidity or alkalinity)	4.0~7.2	3.8~7.6
	透光率(transmittance)	不得低于50%和70%。	\
	电导率(conductivity)	应不得过0.5 mS/cm	应不得过1 mS/cm
	亚硫酸盐(以SO ₂ 计)(sulfites)	≤0.005%(50 ppm)	≤50 ppm
	过氧化物(peroxide)	溶液不得显蓝色	≤10 ppm
	干燥失重(loss on drying)	减失重量不得过15.0%	减失重量不得过15.0%
	炽灼残渣(residue on ignition)	≤2.0%	\
	锌(zinc)	\	≤30 ppm
	铁(iron)	\	≤30 ppm
	铬(chrome)	不得过百万分之二(≤2 ppm)	≤10 ppm
	重金属总量(heavy metals)	不得过百万分之二(≤20 ppm)	\
	砷盐(arsenic salt)	≤0.000 1%	应不超过颜色标准
	微生物限度(microbial limit)	需氧菌总数≤10 ³ cfu/g,霉菌和酵母菌总数≤10 ² cfu/g,不得检出大肠埃希菌;每10 g供试品中不得检出沙门菌	与ChP 2020相同

3.2 羟丙甲纤维素

在近期研究当中羟丙甲纤维素越来越多地受到人们的关注,其作为亲水性缓释骨架材料,可在缓释制剂领域得到广泛的应用^[8],作为表面活性剂,可改性乳清蛋白从而制作微胶囊^[9]等。JP18、EP10.8、USP44-NF 39、《中国药典》2020年版均对

羟丙甲纤维素限定了5种检查项目,分别为黏度、酸碱度、干燥失重、炽灼残渣、重金属总量、容器和储存。其中《中国药典》还限定了水中不溶物和砷盐的限度范围。检查项目比较详见表 3,表 3 表明《中国药典》2020年版对羟丙甲纤维素的限度标准更加完善,在重金属的含量限度上,相对更加严格。

表 3 四种药典中羟丙甲纤维素质量标准比较^[15-16]

Tab. 3 Comparison of hypromellose quality standards in four pharmacopoeias

检查项目对比 (comparison of inspection items)		ChP 2020	JP18/EP10.8/ USP44-NF 39
羟丙甲纤维(hypromellose)	黏度(viscosity)	符合要求	符合要求
	酸碱度(acidity or alkalinity)	5.0~8.0	与ChP 2020相同
	水中不溶物(insoluble material)	遗留残渣不得过5 mg(0.5%)	\
	干燥失重(loss on drying)	减失重量不得过5.0%	减失重量不得过5.0%
	炽灼残渣(residue on ignition)	≤1.5%	与ChP 2020相同
	重金属总量(heavy metals)	不得过百万分之十(≤10 ppm)	≤20 ppm
	砷盐(arsenic salt)	0.000 2%	\

3.3 羟丙基淀粉

羟丙基淀粉由淀粉通过羟基化制得^[10], 由于国内对其研究相对较晚。近年来对羟丙基淀粉在食药行业的运用研究较少^[11]。《中国药典》2020 年版、JP18、USP44-NF 39 均未收载羟丙基淀粉药用辅料的质量标准限定, 而 EP10. 8 更为详细地对其酸碱度、水中不溶物、干燥失重、炽灼残渣、二氧化硫、过氧化物、铁、微生物限度进行限定, 并且, 在干燥失重和铁含量的检查项目中还细分了从玉米、木薯、大米或豌豆获得的羟丙基淀粉和从马铃薯获得的羟丙基淀粉。详见表 4。

3.4 普鲁兰多糖

普鲁兰多糖因其具有较高的成膜性^[12], 在胶囊

剂原料中得到广泛应用。《中国药典》2020 年版仅对普鲁兰多糖空心胶囊的检查项目进行了限定, 未对普鲁兰多糖进行限度标准规定。而 JP18、EP10. 8、USP44-NF 39 则均对普鲁兰多糖进行了详细的检查项目设定。检查项目比较详见表 5, 其中 JP18、EP10. 8、USP44-NF 39 中最明显的区别是重金属总量的限度上, JP18 限制了普鲁兰多糖中的金属总量最多为 5 ppm, 其他药典中则没有明确的对重金属总量进行质量标准限定, 另外, JP18 没有对微生物进行限度要求, EP10. 8 只对需氧菌总数进行限度要求, 而 USP44-NF 39 对需氧菌总数、霉菌和酵母菌都具有限度要求。

表 4 四种药典中羟丙基淀粉质量标准比较^[17]

Tab. 4 Comparison of hydroxypropyl starch quality standards in four pharmacopoeias

检查项目对比 (Comparison of inspection items)	ChP200/JP18/ USP44-NF39	EP10. 8
羟丙基淀粉 (hydroxypropyl starch)	未收载	4. 5 ~ 8. 0
酸碱度 (acidity or alkalinity)		存在不超过淀粉颗粒以外的微量物质
水中不溶物 (insoluble material)		在 130 °C 干燥 90 min, 减失重量: 玉米、木薯、大米或豌豆获得的羟丙基淀粉 ≤ 15. 0% 从马铃薯获得的羟丙基淀粉 ≤ 20. 0%
干燥失重 (loss on drying)		≤ 0. 6%
炽灼残渣 (residue on ignition)		≤ 50 ppm
二氧化硫 (sulfur dioxide)		≤ 20 ppm
过氧化物 (peroxide)		对于从玉米、马铃薯、木薯或大米获得的羟丙基淀粉: ≤ 20 ppm 对于从豌豆获得的羟丙基淀粉: ≤ 50 ppm
铁 (iron)		需氧菌总数 ≤ 10 ³ cfu/g, 霉菌和酵母菌总数 ≤ 10 ² cfu/g, 不得检出大肠埃希菌; 每 10 g 供试品中不得检出沙门菌
微生物限度 (microbial limit)		

表 5 四种药典中普鲁兰多糖质量标准比较^[18-20]

Tab. 5 Comparison of quality standards of pullulan polysaccharides in four pharmacopoeias

检查项目	ChP 2020	JP18	EP10. 8	USP44-NF39
普鲁兰多糖 (pullulan)	未收载	100 ~ 180 mm ² /s.	与 JP18 相同	与 JP18 相同
黏度 (viscosity)		4. 5 ~ 6. 5	与 JP18 相同	与 JP18 相同
酸碱度 (acidity or alkalinity)		≤ 0. 05%	与 JP18 相同	与 JP18 相同
氮 (nitrogen)		单糖、二聚糖和低聚糖之和 ≤ 10. 0%	与 JP18 相同	与 JP18 相同
单糖和低聚糖 (monosaccharides and oligosaccharides)		在 90 °C 干燥 6 h, 减失重量不得过 6. 0%	与 JP18 相同	与 JP18 相同
干燥失重 (loss on drying)		≤ 0. 3%	与 JP18 相同	与 JP18 相同
炽灼残渣 (residue on ignition)		≤ 5 ppm	\	\
重金属总量 (heavy metals)		\	需氧菌总数 ≤ 10 ² cfu/g	需氧菌总数 ≤ 10 ² cfu/g 霉菌和酵母菌总数 ≤ 10 ² cfu/g
微生物限度 (microbial limit)				

4 讨论

总体看《中国药典》2020 年版对空心胶囊的质量标准控制较全面, JP18、EP10. 8 和 USP44-NF 39

对胶囊原材料的质量标准控制较精细。其中收载的空心胶囊限度标准, 在解决空心胶囊的各种质量问题以及利于人们安全用药方面具有积极作用。目

前,虽然空心胶囊的质量标准较为完善,但随着空心胶囊工艺的改进,以及新型空心胶囊原料如以海藻多糖为原料的空心胶囊^[21]的出现,药典也应及时填补相应的检查缺口,给予各检验机构更为科学严谨的方法,避免劣质胶囊流入市场,危害人们的用药安全。目前,《中国药典》2020年版虽已对空心胶囊及其原料限度标准进行了修订,但相较于 JP18、EP10.8 和 USP44-NF 39,其在吸入式胶囊、羟丙基淀粉和普鲁兰多糖等品种的限定方面还有待进一步完善。一些较老的检查项目,如现今已很少使用的环氧乙烷灭菌工艺,对羟基苯甲酸酯类抑菌剂等,是否需要与时俱进进行修订,还有待进一步完善。国内药典部分检查项目的检查方法与国外药典并不相通,为更好地与国际接轨,根据中国国情,可将国外药典的检查方法作为对我国药典进行增补的参考。

综上所述,本文对《中国药典》2020年版、JP18、EP10.8、USP44-NF 39 中的空心胶囊壳和胶囊原料的限度标准进行了比较分析,根据当前市场大量涌入的新型植物胶囊的现状,应进一步完善《中国药典》对胶囊用原料的检查项目和限度标准,合理指导胶囊用原料生产企业的产品质量,保证人们用药安全,与国外药典取长补短,进一步完善和提高药典中对空心胶囊壳和胶囊原料的限度标准。

参考文献

- [1] 郑嘉欣,邢金春,林琳,等. ICP-MS 测定肾癌患者血清中微量元素水平及其模式识别分析[J]. 国际肿瘤学杂志,2011,38(12):948
ZHENG JX, XING JC, LIN L, *et al.* Determination and pattern recognition of trace elements in serum samples from patients with renal cell carcinoma by ICP-MS [J]. J Int Oncol, 2011, 38(12):948
- [2] 张霞,周雯,王有森. 环氧乙烷在灭菌物品中残留量测定及毒性研究进展[J]. 中国消毒学杂志,2005, 22(2):2
ZHANG X, ZHOU W, WANG YS. Determination of residual amount of ethylene oxide in sterilized articles and progress of toxicity study [J]. J Disinfect, 2005, 22(2):2
- [3] 刘柳. 浅析药用明胶空心胶囊的关键质量问题及解决方法[J]. 机电信息, 2012(23):16
LIU L. According to the medical gelatin hollow capsule key quality problems and solutions [J]. Mechanic Electric Inf, 2012(23):16
- [4] 乔倩,李远志,庞宇辰,等. 非明胶空心胶囊的研究进展“健

康与安全”学术研讨会暨 2015 年广东省食品学会年会[C]. 广州,2015:4

QIAO Q, LI YZ, PANG YC, *et al.* The research progress of non-gelatin capsules "Health and Safety" Symposium and Proceedings of the 2015 Annual Meeting of Guangdong Food Association[C]. Guangzhou, 2015:4

- [5] 中国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020: 687
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020: 687
- [6] JP 18 [S]. 2021: 622
- [7] USP PF48 [S]. 2022
- [8] 祝永涛,田立杰. 关于羟丙甲纤维素在缓释制剂中的应用研究[J]. 母婴世界, 2021(31):291
ZHU YT, TIAN LJ. Application and research of hydroxypropyl methylcellulose in sustained release preparation [J]. New Mom and New Born, 2021(31):291
- [9] HU Y, LU H, LIU F, *et al.* Hydroxypropyl methylcellulose-modified whey protein concentrate microcapsules for the encapsulation of tangeretin [J]. Int J Food Sci Technol, 2022, 57(4): 2545
- [10] 王向峰,章家伟,宋冕,等. 新型羟丙基淀粉空心胶囊的制备[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1):102
WANG XF, ZHANG JW, SONG M, *et al.* Preparation of Vacant capsules of hydroxypropyl starch [J]. Chin J New Drugs, 2017, 26(1):102
- [11] 王凤英,刘杰,张海宁,等. 羟丙基淀粉的研究进展[J]. 现代食品, 2019, (20):50
WANG FY, LIU J, ZHANG HN, *et al.* Research progress of hydroxypropyl starch [J]. Mod Food Sci, 2019, (20):50
- [12] SHAO P, NIU B, CHEN H, *et al.* Fabrication and characterization of tea polyphenols loaded pullulan-CMC electrospun nanofiber for fruit preservation [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107 (pt B): 1908
- [13] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020:720
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020:720
- [14] JP 18 [S]. 2021:1060
- [15] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020:739
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020:739
- [16] JP 18 [S]. 2021: 1123
- [17] EP 10.8 [S]. 2022: 2165
- [18] JP 18 [S]. 2021: 1607
- [19] EP 10.8 [S]. 2022: 2603
- [20] USP 44-NF39 [S]. 2021: 5936
- [21] 李婷,吴佩,韩丽君,等. 海藻多糖植物空心胶囊体内生物利用度与生物等效性研究[J]. 海洋与湖沼, 2010, 41(6):875
LI T, WU P, HAN LJ, *et al.* Bioavailability and bioequivalence of algal polysaccharide capsules in human [J]. Oceanol Limnol Sin, 2010, 41(6):875

(收稿日期:2022-07-18)