

明胶胶囊制剂研发中的雷

原创 kevin dy 药事纵横 今天

制剂生产中，胶囊剂因工艺过程相对简单，便于生产制造，又有服用方便、起效快并能有效地隔离药物的不良气味等优点，在制药行业得到广泛应用。特别对于部分对热和压力敏感的药物，因胶囊填充过程产生热量和压力较少，做成胶囊剂产品更加稳定。但看似简单的胶囊剂背后却暗藏着一颗雷，一不小心这颗雷可能就会爆。

这颗雷在哪里呢？这颗雷就是明胶胶囊壳中的水分。

中国药典规定明胶胶囊壳干燥失重应在12.5%~17.5%之间。可以看出明胶胶囊含水量是比较高的，而且它不仅规定了上限还规定了下限，可见它很容易吸水 and 失水，这就为后续制剂的研发埋下了隐患，特别是对水分非常敏感的药物。虽然我们入厂时对胶囊壳做了入厂检验，也符合我们的药典要求，但检验毕竟是一次性的，随着放置时间、放置环境特别是湿度环境的改变，其水分会发生显著的变化。中国药典规定的贮藏条件为“密闭，在温度10~25℃，相对湿度35%~65%条件下保存”。而通常我们的固体制剂车间别说普通中试车间就是商业化生产车间对湿度控制也没那么严格，甚至有的都没有配制湿度控制系统或者即使配有湿度控制系统实际控制效果也并不好。而明胶胶囊剂在不同温湿度贮藏环境下它的水分含量是不同的、是会变动的。从图1可以看到明胶材质在不同湿度环境下吸水的速率不同，湿度越高吸水越快、越多，最终含水量也相差很大。图2是同一批明胶胶囊壳在不同湿度环境放置2天后的含水量。可见所处湿度环境的不同，明胶胶囊壳的含水量相差很大，可以从10%变到20%，甚至更高。对于那些对水分特别敏感的药品，这么大的水分变化是不可接受的。这种变化究竟会带来哪些影响呢？下面来具体分析。

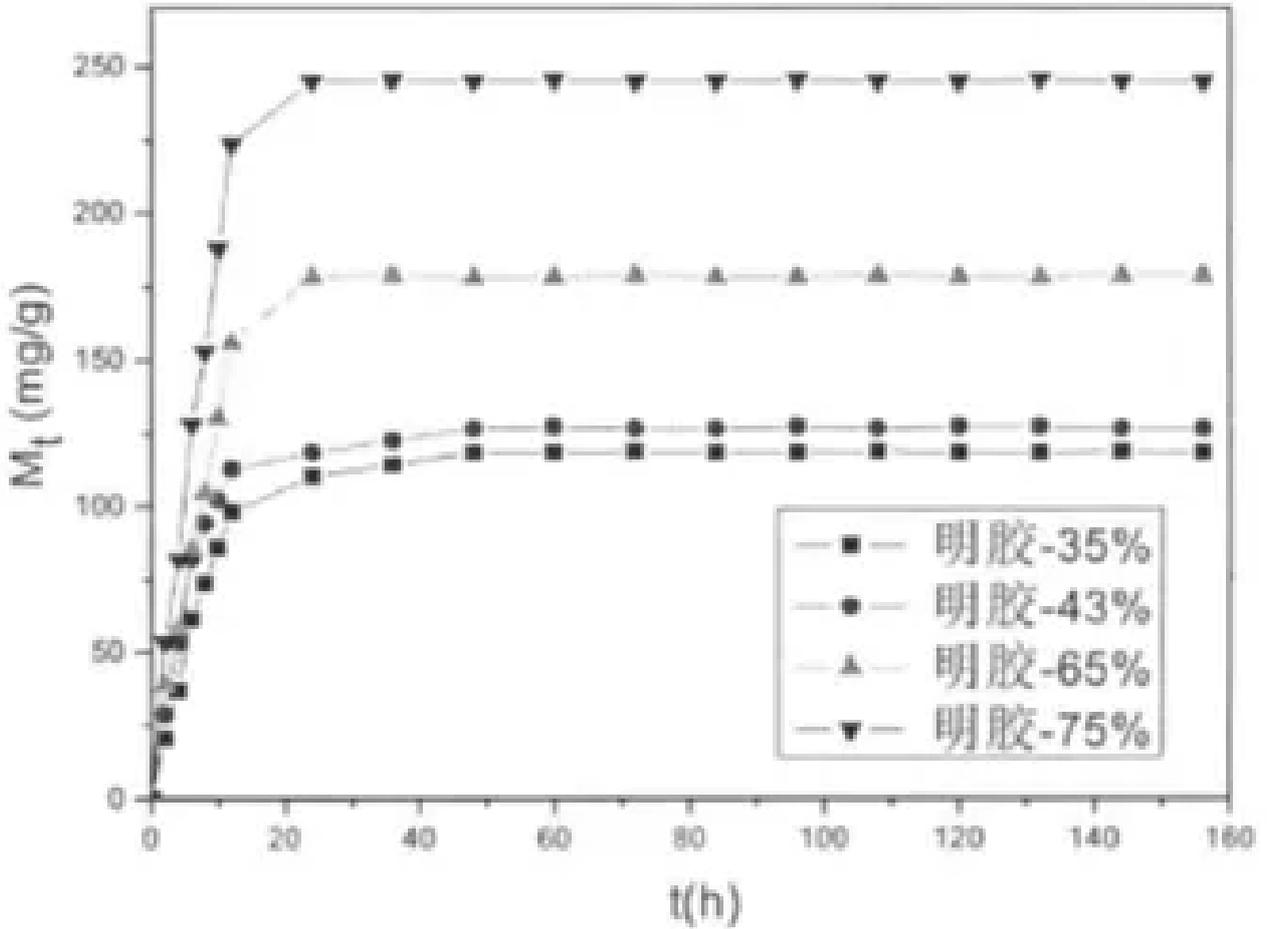


图1.不同相对湿度下明胶的水分吸附动力学曲线（来源文献）

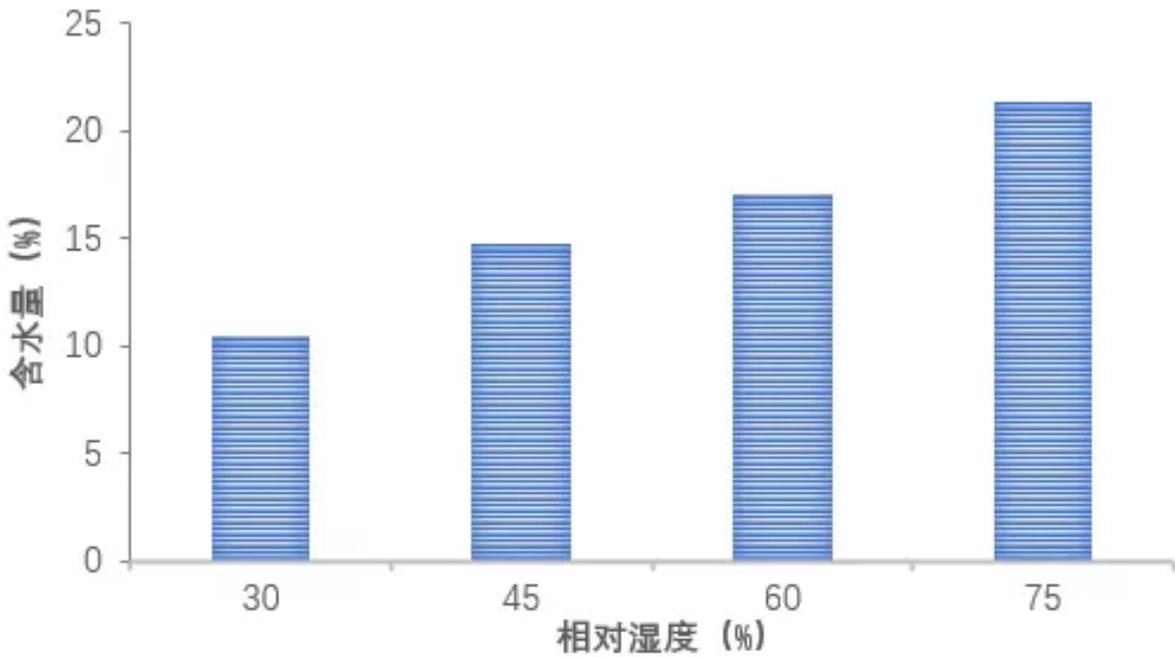


图2.同一批明胶胶囊壳在不同相对湿度环境下放置后的含水量

- 对有关物质的影响

笔者之前接触过一个胶囊产品，主药结构含有酰胺键，其主要降解杂质就是水解杂质。这个产品参比制剂处方很简单，辅料只有乳糖、滑石粉、硬脂酸镁三种，外包装为双铝泡罩装，所用工艺为干法制粒。通过小试处方工艺摸索基本确定了和参比相同的处方工艺，但后续中试放大过程中问题就出现

了。稳定性加速考察杂质增长超标，且很没有规律，相同的物料、相同的设备，放大后有时候产品质量很好和参比类似，有时候又增长很快。当时调查了很多情况，排查了辅料型号、厂家、包装密封性、工艺参数甚至是固定人员操作等等都没有找到问题所在。当时唯一没有怀疑的就是明胶胶囊壳，因为原研用的也是明胶胶囊壳，而且从供应商那了解到原研厂家用的也是同样厂家的胶囊壳。因为知道该产品易于水解，又特别对稳定性考察中的水分进行了监测，但是因为测定采用的是卡尔费休水分测定仪，仅取胶囊内容物检测，并没有测定胶囊壳的水分，因此并没有发现水分的任何异常。后在一位对胶囊剂非常有经验的老师的指点下将调查目标转移到胶囊壳，才最终找到了问题所在。原来存放胶囊壳的物料间湿度控制范围很宽，每次领取的天气情况也不一样，胶囊壳含水量差别较大，导致终产品的质量时好时坏。

表1.不同含水量的胶囊对制剂有关物质的影响

样品名称 [↵]	胶囊水分 [↵]	加速 3 月杂质增幅 [↵]
参比制剂 [↵]	14.5% [↵]	0.22% [↵]
放大 001 [↵]	17.6% [↵]	0.78% [↵]
放大 002 [↵]	12.2% [↵]	0.13% [↵]
放大 003 [↵]	18.4% [↵]	1.1% [↵]
放大 004 [↵]	15.1% [↵]	0.24% [↵]
放大 005 [↵]	16.7% [↵]	0.47% [↵]

- 对溶出的影响

一般来说，相对湿度大于60%时对胶囊剂产生的影响比较大，会使胶囊产生软化、变粘、膨胀、吸湿、内容物结块甚至微生物滋生等情况。据研究表明，氯霉素胶囊剂在相对湿度49%，32周后，溶出度变化不明显，相对湿度80%，4周后溶出度很差，可见相对湿度对胶囊产品的溶出影响很大。

- 对API晶型的影响

对于大部分的药物来说，溶剂化是普遍存在的，在一定的条件下，非溶剂化物可以自发的向溶剂化物转化，据报道，57%的药物可以形成水合物。温度和湿度对互变型多晶型的影响十分明显。由于在生产、运输和储存等过程中，药物所处环境的温度和湿度都大不相同，所以由此引起的晶型变化情况应注意考察研究。特别在前期考察中发现高湿条件能造成晶型转晶时，在开发胶囊剂时应特别关注胶囊壳中水分的影响。

- 对吸入粉雾剂体外分散效果的影响

由于明胶材质为蛋白质，含有羟基和氨基，具有强静电作用，胶囊壳含水量与静电量呈负相关。颗粒间的作用力对吸入粉雾剂的体外分散尤为重要，该作用力为合力，包括范德华力、静电力和毛细管力

等，胶囊壳含水量变化影响的主要是静电力与毛细管力。因此胶囊壳的含水量对吸入粉雾剂体外分散效果有重要影响。

综上我们在开发胶囊产品时，一定要根据自己产品的特点，具体分析是否要对胶囊壳水分进行严格的控制。对于那些对水分特别敏感的药物需要严格控制胶囊壳水分，但也并不是胶囊壳水分控的越低越好，因为水分过低会导致胶囊壳韧性降低脆性增加，胶囊壳很容易破碎。

参考文献：

- 1.2020版中国药典（四部）
- 2.明胶与改性明胶吸附/解吸水分的动力学研究[D].郑州.郑州大学硕士学位论文，2010
- 3.药物水合物结晶热力学及转晶过程研究[D].天津.天津大学博士学位论文，2013
- 4.不同含水量胶囊壳对吸入粉雾剂体外分散效果的影响[J].中国医药工业杂质，2020,51（10）：1304-1309
- 5.药品生产洁净区域环境相对湿度控制的研究与探讨[J].科学与财富，2017,06

<END>

药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿



推广合作/整合营销联系：

张经理15057280775（微信同号）
周经理15858667450（微信同号）

药事纵横
技术分享，信息传递

药海书香
药前沿，行业洞见



各位朋友好，觉得本文对您有帮助，请随手点一下下方的在看，以便让你的朋友也能看到哦。