

# 胶囊剂溶出度方法及影响因素的探讨

药物制剂之家 4天前



点击蓝字关注我们

来源：中国现代应用药学 2021年2月 第38卷第4期

作者：马骏威，安娜

国家药品监督管理局药品审评中心

胶囊剂是填充有非水液体、半固体或固体粉末和颗粒的硬或软胶囊。溶出度是胶囊剂关键质量属性，由于胶囊剂内容物与囊壳相互作用、外部环境对内容物的影响、明胶囊壳交联等因素，长期稳定性放置期间可能出现溶出度检测不合格的情况。溶出方法选择不合理如囊壳漂浮或成团、油状内容物漂浮等，也可能导致溶出度结果差异较大。本研究参考 USP 通则<1094>梳理胶囊剂溶出度试验的关注点，包括溶出介质、溶出装置以及酶法破除明胶交联等。基于风险考虑从胶囊壳、胶囊填充物、包装材料等方面提出胶囊剂溶出度研究的一些思考。

经检索 FDA 溶出度数据库 (Dissolution Methods Database Search)，自 2004 年开始收载以来，共计收载胶囊剂溶出方法 193 个，篮法 62 个，桨法 131 个，其中 28 个选择沉降篮。13 个药物的溶出介质中使用酶。使用酶的溶出方法占比 6.7%。

## 1、胶囊剂溶出度试验

### 1.1 增溶类物质的选择

溶出介质应满足漏槽条件。当胶囊填充物和/或原料药(active pharmaceutical ingredient, API)都属于疏水性或者水不溶物质，可能需要选择含增溶类物质的介质进行溶出。溶出介质不应与胶囊壳或制剂产生相互作用，若使用酶破除明胶交联,介质也不应影响酶的活性。因此开发疏水性或者水不溶填充物胶囊适用的介质可能需要大量的实验考察。常见的增溶类物质包括：①阴离子类：十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)等；②阳离子类：十六烷基三甲基溴化铵(hexadecyl trimethyl ammonium bromide, CTAB)等；③非离子类：聚山梨醇酯(吐温)等[1]。

明胶胶囊剂溶出介质应慎重选择增溶类物质，因为它们可能与囊壳发生相互作用而阻碍崩解或溶解，也有可能抑制酶活性。SDS 是一种对酶有抑制作用的表面活性剂，也是蛋白变性剂，SDS 可能使明胶蛋白变性，进而影响药物溶出[2]。研究表明在一定浓度的 SDS(0.05%~0.8%)存在下，胃蛋白酶的活性均显著降低[3]。此外 SDS 还能与钾离子形成不溶性沉淀。溶出介质中建议

使用高纯度的 SDS，低纯度 SDS 中的杂质可能干扰溶出度测定。此外，在含有脂肪酸的制剂中，应避免使用阳离子表面活性剂，因为可能形成不溶性沉淀[4]。

## 1.2 酶的选择

明胶交联可能导致溶出过程中囊壳内部或外部表面形成不溶于水的薄膜，阻止胶囊填充物的释放[5]。痕量醛(如甲醛、戊二醛、乙二醛等)引起的交联是最常见的，此类交联需使用酶断裂交联的肽键。此外还有三价金属离子(如  $\text{Fe}^{3+}$  和  $\text{Al}^{3+}$ )和明胶中离子(如羧酸根、铵根)介导的较弱的离子交联，一般可以通过更改介质的离子强度或 pH 值来破除[6]。只有研究表明确实为明胶交联导致胶囊溶出度不符合标准，才可在介质中添加酶。FDA 收录的溶出介质使用酶的一些具体药物见表 1。

USP<1094>指南给出了酶选择的基本原则。酶的种类和用量取决于溶出介质的 pH 值，建议  $\text{pH} \leq 4.0$  介质使用胃蛋白酶，每升用量  $\leq 750\ 000$  单位； $\text{pH} 4.0 \sim 6.8$  介质使用木瓜蛋白酶或菠萝蛋白酶，木瓜蛋白酶每升用量  $\leq 550\ 000$  单位或者菠萝蛋白酶每升  $\leq 30$  明胶消化单位(GDU)； $\text{pH} \geq 6.8$  介质使用胰酶，每升用量  $\leq 2\ 000$  单位。

如果溶出介质包含使酶变性的表面活性剂或其他成分，溶出试验中应先用酶进行预处理。预处理介质不含表面活性剂或其他影响酶活性的成分。FDA 溶出度数据库中收录的塞来昔布胶囊采用两级溶出度测试程序，方法 1 不使用酶，溶出介质为含 1% SDS 的  $0.04\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  磷酸钠作为溶出物比重比介质小，胶囊可能在介质中漂浮；溶出介质；当溶出介质 1 不满足溶出度限度时，选择方法 2，即先使用含胃蛋白酶的模拟胃液 750 mL 预处理 20 min，之后添加 NaOH(调节 pH 至 12.0)和 SDS 溶液(最终浓度为 1%)至 1 000 mL 完成后续的溶出度测试。

表 1 FDA 溶出介质中使用酶药物汇总

Tab. 1 Summary of FDA drugs using enzymes in dissolution medium

药物名称	剂型	溶出装置	溶出介质
阿司匹林	胶囊(缓释)	II(桨法)沉降篮	0.05 mol·L <sup>-1</sup> 磷酸钾缓冲液(pH 7.4)含胰蛋白酶(0.001%)和叠氮化钠(0.025%)
贝曲沙班	胶囊	II(桨法)沉降篮	0.01 mol·L <sup>-1</sup> HCl(如果观察到明胶交联, 则添加胃蛋白酶)
塞来昔布	胶囊	II(桨法)	方法 1 介质: 含 1% SDS 0.04 mol·L <sup>-1</sup> 磷酸三钠(pH 12.0); 方法 2 初始介质: 750 mL 模拟胃液, USP(包括胃蛋白酶); 20 min 时, 调节 SDS 浓度为 1%, 调节 pH 至 12.0
度他雄胺	明胶胶囊	II(桨法)	方法 1: 溶出介质: 含 2% SDS 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 2: 溶出介质: 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl 和胃蛋白酶 450 mL 25 min, 含 4% SDS 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl
度他雄胺/盐酸坦索罗辛	胶囊	II(桨法)沉降篮	方法 1: 溶出介质: 含 1% CTAB 的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 2: 溶出介质: 含 1% CTAB 的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> 盐酸和 0.16% 胃蛋白酶。坦索罗辛: 酸阶段(0~2 h): 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 缓冲液阶段: 添加 250 mL pH 6.8 的磷酸钠-磷酸溶液
恩曲他滨	胶囊	II(桨法)	方法 1: 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 2: 含有胃蛋白酶 750 000 每升 USP 单位的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 1 测试失败后使用方法 2
恩扎卢胺	胶囊	II(桨法)沉降篮	方法 1 介质: 含 0.3% CTAB 的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 2 介质: 含 0.3% CTAB 的 600 000 USP 单位胃蛋白酶的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl
非诺贝特	胶囊	II(桨法)	含 2% 吐温 80 和 0.1% 胰酶的磷酸盐缓冲液, pH 6.8
洛匹那韦/利托那韦	明胶胶囊	II(桨法)	方法 1: 0.05 mol·L <sup>-1</sup> 的聚氧乙烯 10 月桂醚和 10 mmol·L <sup>-1</sup> 磷酸二氢钠(pH 6.8); 方法 2: 每升含 ≤ 1 750 单位胰酶
氯雷他定	明胶胶囊	II(桨法)沉降篮	方法 1: 含 0.1% 吐温 20 的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 2: 含 0.1% 吐温 20 的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl, 添加胃蛋白酶
缬苯那嗪	胶囊	II(桨法)沉降篮	方法 1: 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 2: 含胃蛋白酶的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl(每升 750 000 单位)
齐拉西酮	胶囊	II(桨法)	方法 1: 含 2% SDS pH 7.5 的 0.05 mol·L <sup>-1</sup> 磷酸钠缓冲液; 方法 2: 含 1% 胰酶 pH 7.5 的 0.05 mol·L <sup>-1</sup> 磷酸钠缓冲液, 15 min 后, 含 9% SDS 的磷酸盐缓冲液 200 mL
布洛芬/盐酸伪麻黄碱	胶囊	I(篮法)	方法 1: pH 7.2 的 0.05 mol·L <sup>-1</sup> 磷酸盐缓冲液; 方法 2: 每升含有 ≤ 1 750 单位的 USP 胰酶 pH 7.2 的 0.05 mol·L <sup>-1</sup> 磷酸盐缓冲液
丙咪嗪	胶囊	I(篮法)	方法 1: 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl; 方法 2: 含 0.3% 胃蛋白酶的 0.1 mol·L <sup>-1</sup> HCl

### 1.3 溶出装置选择

胶囊剂溶出过程中可能会出现以下情况: 填囊壳软化形成黏的或蜡状团块, 黏附在溶出装置上, 导致测定结果呈现高变异性; 有些胶囊填充物可在溶出介质表面形成薄膜, 如油状液体, 也可能导致胶囊溶出不完全, 或产生高变异的溶出结果。

美国药典中收录了 4 种溶出装置, 包括篮法、桨法、往复圆筒法和流通池法。最常见的溶出度装置是桨法和篮法。篮法具有固定胶囊的优点, 防止胶囊在介质中自由浮动, 缺点是胶囊崩解后填充物可能堵塞转篮网孔。解决办法是采用更大孔径筛网。胶囊剂一般使用筛网孔径 40 目的转篮, 必要时使用 10~20 目筛网的转篮。FDA 数据库收录的米诺环素胶囊选择 10 目筛孔的转篮, 异维 A 酸胶囊选择 20 目孔的转篮。桨法不能防止胶囊漂浮, 可以使用沉降篮固定胶囊在容器底部。但需要考察沉降篮的尺寸, 因为胶囊与溶出介质接触后会膨胀变大。流通池法适用于油脂类胶囊剂溶出测定。

## 2、胶囊剂开发及溶出度研究

溶出度是胶囊剂的关键质量属性, 胶囊剂的良好质量应当是生产出来的, 而非通过溶出度检测出来的。胶囊剂溶出度控制应坚持处方开发研究在前, 检测检验在后的思路。采用风险评估的理念, 对囊壳质量、胶囊内含物(API 和辅料)、包装等条件进行评估与控制, 确保胶囊剂溶出度结果持续符合质量标准。

## 2.1 囊壳

胶囊壳常规检查项目包括崩解时间、金属杂质、水分、微生物限度等。囊壳大部分均为聚合物材质，为保证质量一致应关注胶囊基材的聚合度或者分子量，特别是软胶囊。以明胶为例，明胶按照冻力强度可分为低强度(50~125 bloom g，分子量 20 000~25 000)、中强度(175~225 bloom g，分子量 40 000~50 000)和高强度(225~325 bloom g，分子量 50 000~100 000) [7]。由于明胶原料来源和生产工艺的不同，不同生产厂家的明胶强度可能存在差异，甚至同一厂家不同批次也会不同。生产中应对囊壳质量以及供应商进行适当的风险评估，采取适当的控制手段。

为减少或消除胶囊剂本身引发的明胶交联，可从以下方面考虑：①基材替换。使用改性纤维素如羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)或其他多聚物代替明胶。这类基材具备类似于明胶的胶凝特性，不会产生交联，而且具备宽 pH 值和高温耐受性。②明胶化学改性。可以通过化学改性减少醛诱导的交联反应，例如在明胶分子链赖氨酸侧链引入琥珀酸基团 [6]。③胶囊内容物处方优化。处方内容物使用低醛辅料，或在壳处方中使用游离氨基(例如甘氨酸、赖氨酸)与明胶竞争减少分子间交联 [8]。

## 2.2 胶囊内容物

内容物与囊壳相容性良好是胶囊剂处方开发的基本要求。还原糖类辅料的醛基会导致明胶交联，从而导致溶出度检测结果变异较大，其他可能降解产生痕量醛类杂质的辅料包括聚乙二醇、聚山梨酯、羟丙基纤维素、微晶纤维素、羟丙甲纤维素和淀粉等 [9]。建议对胶囊内容物的各成分依次进行风险评估并进行适当的控制，如吸湿性、含水量、醛类和三价金属离子杂质水平等。尽可能少用或不用还原糖。此外，由于外部因素的影响，内容物中 API 在储存期间可能发生晶型转变导致其稳定性末期溶出度不合格。如红外光谱和 X 射线粉末衍射 (XRPD) 技术检测稳定性末期的苯妥英钠胶囊内容物，结果表明苯妥英钠和辅料乳糖特征峰消失，苯妥英钠的相变以及与辅料的相互作用是导致溶出超限的主要原因，与囊壳质量无关 [10]。HPMC 胶囊不需要考虑明胶交联的问题，但由于其透水性类似于明胶囊壳，同样需要考虑外部环境因素对内容物理化性质的影响 [11]。

## 2.3 包装

明胶暴露于剧烈的外部环境条件下会发生交联，物理条件如高温、高湿、紫外线辐射、 $\gamma$  辐射和快速干燥；化学条件如醛、酮、亚胺和碳二亚胺以及酶类，如转谷氨酰胺酶 [12]。对于 API 含有酯键或酰胺键的，水分影响其稳定性，应严格控制水分含量。胶囊最常见的包装是塑料瓶和泡罩，铝箔的水分隔离能力强于塑料包装。包装研究对于胶囊剂至关重要，应在产品开发早期进行研究，包括药品储存的研究以及多剂量药品包装开启后的研究。包装材料的厚度和材质与包材性能密切相关，评估包装系统性能的最重要的指标是水蒸气透过率，其他指标包括透光率和透氧率

[13]。包装开启后吡哌美辛 胶囊溶出度不合格，这是由于吡哌美辛吸水导致 晶型变化。采用带有封口的铝袋包装可以有效防 止溶出度显著下降，这种包装适合多剂量药品启 封后的储存[14]。新型干燥剂的使用是胶囊包装保 护的另一种策略。相比传统的硅胶干燥剂，活性 炭在湿度 < 50% 时吸水较少，但在湿度 > 50% 时水分 吸附能力显著增加，同时也能够吸附甲醛等气体， 这些优势对于胶囊特别是明胶胶囊可能会有较好 的应用前景[15]。

## 2.4 溶出试验

应根据胶囊轻重、胶囊填充理化性质等， 选择合适的溶出装置及溶出介质。对于使用酶破 除明胶交联的情况，溶出方法可能需要两级溶出 度测试程序。此外也应评估 pH、离子强度、缓冲 离子对和增溶类物质对 API 溶解度和酶活性的影 响。采用两级溶出方法，添加木瓜蛋白酶对消除 氟伐他汀胶囊胶囊壳的交联具有明显作用，平均 溶出度可提高 5%~7%[16]。溶出度检测方法也 需要 经过验证，如取样方法、放置时间、滤膜过滤吸 附等。早期开发阶段通过在辅料中掺入一定 量的 甲醛或其他交联剂、或者将胶囊暴露于甲醛蒸汽 中、或者将胶囊暴露于高温高湿条件下，可 以人 为制造明胶交联囊壳[17]。人为形成的交联可以对 使用酶的必要性进行论证，同时也有助于 溶出方 法的建立，如溶出介质中使用酶的类型、数量、 孵育时间等。

## 2.5 崩解时限替代溶出度

ICH Q6A 规定，对于溶解度较好且在多种介 质中能够快速溶出的制剂，如果能够建立崩解时 限与溶出度的相关性，则可以采用崩解时限替代 溶出度检查。这主要是基于快速溶解的药物崩解 后即视为溶解。除了快速溶出的制剂外，也有肠 溶胶囊崩解时限和溶出度相关性的研究报道[18]。 部分软胶囊可采用崩解时限或破裂试验作为溶出 度检查的替代方法[19]。中国药典 2015 年版二 部收 载硬胶囊大部分需要进行溶出度试验，收载的 17 种软胶囊中，仅尼莫地平软胶囊需进行溶 出度试 验，其余均进行崩解试验。

## 3、展望

溶出度是口服固体制剂的关键质量属性，也 是研发及申报过程中主要关注的质量指标。由于胶囊 内容物差异的特点，胶囊剂溶出度方法具有 其特殊性，因此除考虑常规的溶出度方法的区分 力研究外，还应当关注溶出度方法的适宜性，通 过装置以及方法的选择和设计保证溶出度检测方 法的 可靠性。新版中国药典 2020 年版溶出度方法 收载了 7 种装置方法，较中国药典 2015 年版增加 往复筒法和流池法，也为今后胶囊剂溶出度研究 提供了更多选择。胶囊壳材质种类较多，囊壳材 质质量的控制与溶出度相关，因此应该对囊壳供 应商进行适当的审计，并建立适当的囊壳内控标 准。明胶囊壳可能在储存期间发生交联导致溶出 结果变化，特别是内容物中存在小分子醛类杂质 或者胶囊处于较为剧烈的外部环境。针对明胶胶 囊，在处方开发中应对原辅料种类及其潜在杂质 进行评估，并选择适宜的包装材料避免外部环境 影响，为产品有效期末溶出度结果符合要求提供 保障。



喜欢此内容的人还喜欢

西北农林科技大学王丽教授《AFM》：多功能可注射水凝胶敷料，有效促进伤口愈合，增强生物矿化策略

高分子凝胶与网络

JACS:金属单原子和负载纳米粒子上的金属-O-Fe键高活性还原CO<sub>2</sub>

单原子催化与XAFS

南方科技大学的蒋兴宇Angew：逆转表面配体的手性可以提高阳离子金纳米团簇的生物安全性和药代动力学

奇物论