

空胶囊的研究现状及解决中药胶囊吸潮问题的思考

★ 郑琴* 陈青阳 杨明** 王劭华 (江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室 南昌 330004)

摘要:目的:介绍国内外空胶囊的研究现状,并分析传统明胶胶囊和中药胶囊剂存在的问题。方法:参阅文献和研究报道,整理总结,分析评述。结果与结论:传统明胶胶囊的质量仍存在着许多令人堪忧的问题,而现行的质量标准又不够完善。因此,开发新型非明胶胶囊和完善空胶囊质量标准将是未来胶囊行业的研究方向之一。解决中药胶囊剂的问题除了可以从物料入手,也可以在胶囊壳上大做文章。

关键词:明胶胶囊;非明胶胶囊;安全性;质量标准;中药胶囊

中图分类号:R 944.5 **文献标识码:**A

Progress on Study of Empty Capsules and Thinking of How to Resolve the Problem in Hard Capsules of Traditional Chinese Medicine

ZHENG Qin, CHENG Qing-yang, YANG Ming, WANG Shao-hua

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330006

Abstract: Objective: To introduce the present situation of empty capsules at home and abroad, and analyze the practical problems of traditional capsules. In addition, some new ideas are proposed aiming at these problems of capsules of Chinese medicine. Methods: Refer documents and research reports, collect and summarize the data, and then review it. Result and Conclusion: There are still many problems lying in the quality of traditional gelatin capsules. However, there are many questions in the current quality standards. As a result, the development of new not-gelatin capsules and the improvement of quality standards of empty capsules will be one of the research directions in capsule industry in the future. To resolve the problems of capsules of Chinese medicine, we can not only be concerned with the contents of capsule, but also can focus on the capsule shell.

Keywords: Gelatin capsules; Not-gelatin capsules; Safety; Quality standard; Capsules of Chinese medicine

胶囊已经成为除片剂外的口服固体制剂的主要剂型之一,我国采用硬胶囊剂型的制剂产量约占口服固体制剂总产量的20%。传统胶囊是以明胶为原料,使得那些崇尚素食主义的人们难以接受,而国外疯牛病也给明胶胶囊带来不小的冲击。非明胶胶囊的研究已是目前胶囊行业的研究热点,国内外许多公司纷纷加入这一行列的研究和开发。

目前,对胶囊剂的质量检查只针对内容物(即药物),而没有对胶囊囊壳的质量检查。然而,长期以来胶囊囊壳作为一个包材,其质量检验的标准存在着许多不完善的地方,而

以明胶空胶囊的质量存在着许多安全隐患。因此,开发新型非明胶胶囊和完善空胶囊质量标准是一项重要而紧迫的任务。

随着中药制剂的开发、中药现代化和产品技术现代化的进程加快,中药逐渐告别传统的汤剂、丸剂而转向固体制剂、颗粒剂、灌装粉末剂等剂型,这就从一方面促进胶囊应用的越来越广泛。尽管中药胶囊剂已被广泛应用,但仍存在着许多问题。由于中药成分诸多,提取物的体积大、易吸潮,使得中药胶囊剂的体积过大,或是常常出现吸潮变质和崩解迟缓

* 作者简介:郑琴,女,讲师,研究方向:中药制剂。Tel: (0791)7119011, E-mail: zhengqin912006@163.com

** 通讯作者:杨明, Tel: 0086-7917119118, E-mail: yangmin16@126.com

等问题。目前,解决中药胶囊吸潮问题主要是从改善物料的吸潮性入手,尽管这种方法可以解决一部分问题,但它同时也带来一些其他问题。

1 硬胶囊壳的现状

1.1 明胶胶囊

传统胶囊壳的基本组分是明胶、甘油和水。明胶由动物的骨、皮经水解制得,属于蛋白质类物质(骨胶或皮胶),广泛用于制药领域。目前,市场上出售的各种软、硬胶囊基本上都采用明胶加工而成,这类胶囊至少已有 80 年以上的生产历史,半个多世纪以来胶囊生产技术很少有变化,至多只有一些技术或配方上的小改动。将胶囊壳用适当高分子处理,使胶囊剂具有特殊的释放特性。如在囊壳中加入适当的物质制成肠溶胶囊剂、结肠靶向胶囊剂或脉冲式释放胶囊剂^[1]。

近年来,英、法、荷兰等欧洲国家相继发生了“疯牛病”,故人们对于牛肉以及牛的相关副产品(明胶也是其中之一)产生了深刻的不信任感。此外,信奉佛教的佛教徒以及素食主义者亦对利用动物原料生产的明胶胶囊持有抵触情绪。再加上明胶胶囊易失水硬化、吸水软化、遇醛类物质易发生交联固化反应,不宜充填易吸湿、易风化和与囊材发生反应的内容物(如含醛基的物质等),因此它的应用在一定程度上也受到了限制^[2]。此外,明胶胶囊在溶散的时候常常塌陷并覆盖药物上,从而影响药物的释放^[3]。

1.2 非明胶胶囊

早在几年前,国外一些胶囊公司即开始从事非明胶等动物来源的胶囊外壳新材料的研究工作,传统明胶胶囊的统治地位开始发生动摇^[4]。据悉,世界上三大权威药典(即《美国药典》、《欧洲药典》与《日本药局方》)早已明确规定,允许使用“非明胶材料”作为药用胶囊外壳原料。我国 2000 年版药典尚无此条规定,这与国内胶囊新材料开发工作相应滞后于国外先进水平有关。

1.2.1 甲基纤维素胶囊 国外早在多年前,已有科研人员在实验室中研究明胶取代物用于制作胶囊的可行性。研究人员以纤维素的衍生产品——“甲基纤维素”为原料,成功地生产出可供药用的胶囊壳。但由于实验条件,“甲基纤维素”制成的胶囊其理化性能远不如明胶胶囊。

1.2.2 羟丙甲基纤维素(HPMC) 在 80 年代,国外已开发出一系列的纤维素酯新材料,其中包括 HPMC(羟丙甲基纤维素)等理化性能优异的纤维素酯新产品。但 HPMC 在成胶性、快速加工(分片式)胶囊壳和脱模性方面远不如动物明胶。日本盐野义制药公司下属的胶囊公司的科学家采用二步法攻克了 HPMC 作为药用胶囊壳材料的技术问题:1)提高 HPMC 溶液的加热温度,从而增加溶液的粘度,使其容易在胶囊成型机上顺利产出成品。2)使用了氯化钾、卡拉胶等关键助剂,提高 HPMC 的胶化性质,使 HPMC 胶囊的理化性质与传统明胶胶囊基本接近^[5]。由日本盐野义胶囊公司生产的 HPMC 胶囊“Quali-V”^[6]已在 90 年代末获西方多个国家的专利。现已在日本和欧美国家上市销售,作为药品或保健品的胶囊剂新产品。“Quali-V”类 HPMC 胶囊与传统明胶

胶囊相比具有以下优点:

(1)强度、柔软性稳定:当 HPMC 胶囊含水量降至 1% 以下,其强度、柔软性仍保持不变,故新型 HPMC 胶囊更适合灌装一些不太稳定的药物,有助于提高这类药品的贮存期和保质期^[7,8]。

(2)基本无吸湿作用:与传统明胶胶囊相比,用 HPMC 制作的胶囊吸湿性较低(基本无吸湿作用),故不会使胶囊壳变脆^[9]。在潮湿的空气中,用“鱼眼泡”复合纸包装的明胶胶囊易因脆化而发生破碎,而 HPMC 胶囊则能抵御潮气^[10],故能大大提高“鱼眼泡”包装的成品率。

(3)耐高温:HPMC 胶囊即使在 40℃ 以上高温环境中贮存仍能保持 1 年时间不变质,故 HPMC 胶囊更适合高湿气候国家生产药用胶囊剂产品^[11]。Toshiyuki Sakaeda 等^[12]通过醋氨酚(acetamino-phen)充填于明胶胶囊和 HPMC 胶囊在 60℃ 1 周的条件下进行溶出实验,结果表明 HPMC 胶囊对温度具有较高的耐受性。

(4)生物利用度不变:HPMC 胶囊剂的生物利用度基本上与传统明胶胶囊剂一样。如美国已做过“扑热息痛”与“维生素 B₂”两种不同药物的 HPMC 胶囊与传统明胶胶囊的对照试验。结果两者的生物利用度并无显著差异,提示 HPMC 胶囊可望作为传统明胶胶囊的替代产品^[13]。

1.2.3 “X-胶”新型胶囊 由美国辉瑞公司生产的一种具有透明“窗口”的新型胶囊——Licaps。它是由 X 胶加入适当的藻酸钠、PVA 或其它一些药用辅料,可制备成具有各种优良性能胶囊。如冷水溶解的胶囊、热水溶解的胶囊及非水溶性胶囊等特殊性能的胶囊。它可用于封装液体制剂,也可用于封装固体药物(尤其微粒剂)。

1.2.4 天然水溶多聚糖 辉瑞制药胶囊总部推出植物胶囊——Npcap^[14],为一种名为普鲁兰的天然水溶多聚糖制成的空心胶囊。这种原料是由玉米发酵而成,已成为食品、药品和保健品的添加剂,是一种可溶性植物纤维。

1.2.5 共聚多肽新型胶囊 2004 年 4 月号《自然—材料》中展示了一种由共聚多肽制成的新型胶囊。这种新胶囊既具备机械稳定性又能对 pH 值变化的刺激产生应答。这种胶囊成功地解决了胶囊材料的两个主要难题——韧性和应答性。脂质胶囊便易制,但是用于传输药物却不够稳定;那些用共聚物制成的胶囊则结实有余而释药有困难。新型胶囊采用模拟蛋白质结构的共聚多肽制成,实现了对胶囊结构的动态控制,在传输和释放药物方面都有出色表现^[15]。

1.2.6 壳聚糖胶囊 以壳聚糖为原料制成。Wang GM^[16]将该胶囊设计为不对称的膜结构,在填充难溶性药物时,其渗透性与粉末中加入了羟丙甲基纤维素(HPMC)和十二烷基磺酸钠(SLS)的效果相当。

2 空胶囊的质量标准

空心胶囊的归属问题一直争论颇多。它虽然是用于药品包装的一种容器,却又和一般的包装容器不同,要随同药品一起口服进入人体,由于不具疗效,它又不同于药品。1992 年起,原国家医药管理局发放《药品包装材料生产企业许可证》,并由药典委起草发布了空心胶囊的国家标准

(GB13731-92),但该标准不太完善。1995 年,卫生部不再对该行业进行管理,企业只需办理药包材生产许可证就可以了。2000 年版国家药典实施,虽然业内对空心胶囊应按药品还是药包材或者药用辅料管理存在很大争议,但空心胶囊生产企业还是换成了药品生产许可证,业内外都认可 2000 年版国家药典标准。2004 年出台了空心胶囊标准,国家食品药品监督管理局将空心胶囊按特殊的重要的药用辅料进行管理,并核发药用空心胶囊核发批准文号和《药品生产企业许可证》。但 2005 年版国家药典修订时,没有再收录空心胶囊及肠溶空心胶囊标准。目前,企业执行的仍然是 2000 年版药典标准,而 2000 年版药典标准中各项指标比较陈旧,在质量可控性等方面已不能适应行业发展要求^[17]。

表 1 国内部分空胶囊生产企业

来源	胶囊种类
汇力胶囊	1. 明胶胶囊:胃溶型、肠溶型 2. 植物胶囊:植物纤维素原料制成,无防腐剂,保留所有标准的空心胶囊的优点,内容物透明可见。 3. 清真胶囊:以玉米、蔬菜、瓜果等绿色植物为原料,不受阳光、潮湿的影响,不变形、不融化。同时还有营养成份,对糖尿病、高血压也有疗效。 4. 安全型胶囊:胶囊体、帽一旦锁合后很难不经破坏而打开,防止假冒,胶囊安全性更强,容易吞咽,服用顺应性更佳。
浙江昂利康胶囊有限公司	明胶胶囊:胃溶型、肠溶型
浙江康诺胶囊有限公司专业生产	1. 明胶胶囊:胃溶型、肠溶型、清真胶囊 2. 植物胶囊 3. 安全型胶囊
山东青岛益青药用胶囊有限公司	“箭牌”机制空心硬胶囊:选用优质药用明胶加辅料制作而成。

表 2 国外部分非明胶囊壳一览表

来源	胶囊种类
瑞士吉尔堡胶囊公司	VegaGels:弹性、坚韧度与溶解性等理化指标与明胶胶囊非常相似。可封装固体或液体药物或保健品
美国辉瑞——苏州胶囊公司	Vcaps:以 HPMC 为原料。理化指标与日本盐野义胶囊公司的同类产品(Quali-V)相同。 SuproTM 超安宝胶囊:安全型胶囊。 Licaps:具有透明“窗口”的新型胶囊。由 X 胶加入适当藻酸钠、PVA 或其它一些药用辅料制得。
英国 Bioprogress 公司	“X 胶”(X-gel)新型胶囊:该胶囊的原料 X 胶在水与空气中可自动降解。
2004 年 4 月《自然-材料》报道	共聚多肽新型胶囊:共聚多肽制成的新型胶囊,具备机械稳定性又能对 pH 值变化的刺激产生应答。模拟蛋白质结构的共聚多肽制成,实现对胶囊结构的动态控制,在释药方面有出色表现。

表 3 2000 年版药典中明胶空心胶囊的质量检查项目

检查项目	质量要求
性状	透明、半透明、不透明
松紧度	符合规定
崩解时限	10 分钟内全部溶化或崩解
亚硫酸盐	0.02 %
氯乙醇	符合规定
鉴别	运动粘度不得低于 60mm ² /s
炽灼残渣	2.0 % (透明)、3.0 % (半透明或一节透明、另一节不透明) 4.0 % (一节半透明,另一节不透明)、5.0 % (不透明)
重金属	百万分之五十
干燥失重	12.5 % ~ 17.5 %

3 空胶囊的安全性问题

目前,明胶为原料的空心胶囊中重金属(铬、砷、汞、铅等)含量的限度问题是值得最关注的问题^[18]。铬对人体骨

骼系统毒性极大,尤其影响儿童的骨骼发育。铬一般在蓝矾皮(鞣制过的皮革)中大量存在,且无法清洗去除。因此,若检测出明胶或空心胶囊中铬的含量超出 5 ppm(百万分之五)或 10 ppm,一般就能说明在生产明胶的过程中掺有蓝矾皮,但 2000 年版药典中并没有铬的限度检测项目。

环氧乙烷工艺灭菌也是当前空心胶囊的一个安全隐患^[19],这种物质有致癌作用,世界卫生组织癌症研究中心将其分类为 2A,在欧美等地区禁止用于药物灭菌,然而目前国内的胶囊厂家仍普遍采用环氧乙烷进行胶囊灭菌,其对人体的潜在危害不言而喻。

另一个关系胶囊安全的是防腐剂(尼泊金酯),因其对霉菌的抑制作用较强,被用于抑制明胶胶囊的微生物繁殖^[20]。但鉴于其所含的有害化学成分,用于药品有限度要求;在日本,由于尼泊金的毒副作用,这一防腐剂被禁止人体服用。

许多国家对胶囊的质量和安全性指标十分重视,在进口胶囊制剂时对胶囊的相关指标检测极为严格。我国是制剂出口大国,但是每年都有一些保健食品因为胶囊安全指标达不到进口国的要求而失去出口机会。胶囊尽管不是药物,但它是随着制剂进入了人的胃肠道,它的安全性问题严重影响着人体的健康。因此,重视药用空心胶囊的生产规范管理和质量标准的建立具有重要的意义。

4 中药胶囊吸潮的问题

中药胶囊内容物大多是中药浸膏粉,多采用水提或醇提的方法制得,含有淀粉、粘液质、多糖、无机盐等亲水性成分,一些含有挥发油类的成分,易吸潮、结块,导致物料结团。吸潮问题是中药胶囊生产中遇到的较为普遍的难题,中药胶囊吸潮后往往变软、结块、甚至霉变,影响药品的质量和疗效。吸潮问题使得中药硬胶囊出现崩解、溶出度和生物利用度等问题,从而影响产品质量和临床疗效^[21]。

目前,解决中药胶囊吸潮问题主要是从中药制剂的生产工艺入手。对中药材进行提取精制后制成胶囊,或采用各种防潮手段,如颗粒包衣、粉末包衣、制粒工艺、选择防潮包装材料等方法^[22,23]。然而中药的成分复杂,很难断定哪些成分有效,哪类是无效的?过分的精制可能丧失中药原方的疗效;有些中药的活性成分本身就极易吸潮。因此,精制方法改善吸潮性不一定适合所有的药物,在辅料的选择上,仍然要用吸湿性低、减小吸湿性的辅料;而包衣的方法常常需要花费大量的时间、设备资金,而且颗粒或粉末包衣后的增重使得原本不小的中药胶囊变得更大了。我们是否可以改变思路,从空胶囊的性能入手,制备出适于不同中药特性的胶囊壳,以解决中药胶囊剂中存在的这些问题。传统的明胶胶囊的含水量约为 15%,以保持囊壳应有的弹性。若含水量太高则易软化,太低则易碎裂。因此在中药制剂的应用中受到一定的限制。根据中药的特性开发不含水分或不易吸湿的胶囊壳,将为中药胶囊剂开拓另一条新的里程。

5 结语

胶囊在药品、食品及化妆品等行业有广泛的用途,国际胶囊市场是一潜力巨大的市场。随着材料科学和其它学科日新月异的发展,今后将会有更多的非明胶原料新型胶囊产

品不断开发上市,传统明胶胶囊将面临巨大的挑战。

传统明胶胶囊在应用范围和质量标准仍存在着许多的不足,随着非明胶胶囊的研究与开发,传统明胶胶囊的统治地位逐渐动摇。国外已对非明胶胶囊的研究开展了许多工作,而国内的研究尚不够深入和系统。从中药提取物和辅料的特性出发,研究它们与胶囊囊壳成分相互作用,以及外界环境对胶囊的影响,从而更好设计、选择和评价胶囊囊壳对中药制剂的优劣。

参考文献

- [1] Bussemer T, Bodmeier R. Formulation parameters affecting the performance of coated gelatin capsules with pulsatile release profiles [J]. Int J Pharm. 2003, 267(1-2): 59-68.
- [2] Oka, Sansei. Present Situation of Hard Capsules in Japan and U.S.A. Current Status of Dissolution Test on Gelatin Capsules in USA [J]. Pharm Tech Jpn, 1999, 15(7): 975-978.
- [3] Wu Y, Zhao F, Paborji M. Effect of fill weight, capsule shell, and sinker design on the dissolution behavior of capsule formulations of a weak acid drug candidate BMS-309403 [J]. Pharm Dev Technol. 2003, 8(4): 379-83.
- [4] XU ZK. Progress of Research and Development in new materials for not- gelatin capsule shell [J]. Chinese Pharmaceutical Information, 2001, 17(6): 19-20.
- [5] Ogura, T., Furuya Y. and Matsuura, S. HPMC capsules-an alternative to gelatin [J]. Pharm. Technol. Eur, 1998, 10(11): 32-42.
- [6] Tuleu C, Khela MK, Evans DF, et al. A scintigraphic investigation of the disintegration behaviour of capsules in fasting subjects: a comparison of hypromellose capsules containing carrageenan as a gelling agent and standard gelatin capsules [J]. Eur J Pharm Sci. 2007, 30(3-4): 251-5.
- [7] El-Malah Y, Nazzal S, Bottom CB. Hard gelatin and hypromellose (HPMC) capsules: estimation of rupture time by real-time dissolution spectroscopy [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33 (1): 27-34.
- [8] Kuentz M, Rothenberger B, R? thlisberger D. Time domain 1H NMR as a new method to monitor softening of gelatin and HPMC capsule shells [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2006, 32 (10): 1165-1173.
- [9] ZHANG CY, WANG CG, WANG CL, et al. A novel capsule shell material-Hydroxypropyl methylcellulose [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2005, 6(12): 891-892.
- [10] TANG D, ZHU JB, GANG L. Effect of HPMC Capsule Shell on the Behaviour of Dry Powder Inhalants [J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2004, 35(1): 32-35.
- [11] YANG HY, WU CY, ZHANG QS, et al. The Influence of HPMC empty capsule on drug dissolution [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2004, 24(6): 233.
- [12] Sakaeda Toshiyuki, Nakamura Tsutomu, Okumura Katsuhiko, et al. Dissolution properties of HPMC capsules [J]. Iryo Yakugaku, 2002, 28(6): 594.
- [13] Cole ET, Scott RA, Cade D, et al. In vitro and in vivo pharmacokinetic evaluation of ibuprofen hypromellose and gelatin capsules [J]. Pharm Res. 2004, 21(5): 793-798.
- [14] ZHOU JP. New Generation capsule-the characteristics and application of vegetable-capsules [J]. China Pharmaceuticals, 2003, 12(8): II.
- [15] Bellomo EG, Wyrsta MD, Pakstis L, et al. Stimuli-responsive polypeptide vesicles by conformation-specific assembly [J]. Nat Mater, 2004, 3(4): 209-10.
- [16] Wang GM, Chen CH, Ho HO, et al. Novel design of osmotic chitosan capsules characterized by asymmetric membrane structure for in situ formation of delivery orifice [J]. Int J Pharm, 2006, 319(1-2): 71-81.
- [17] Pharmacopoeia committee. Chinese pharmacopoeia [S]. Beijing: Chemical Industry Press, 2000(2): 438.
- [18] YAO LK. Effect of Quality of Pharmaceutical Gelatin on Safety of Capsules [J]. The Science and Technology of Gelatin, 2006, 12(4): 204-206.
- [19] FENG LQ, WANG SQ. Hazards of Ethylene Oxide and Safety and Protection in Hospital Disinfection [J]. Journal of Nursing Science, 2006, 12(24): 67-70.
- [20] ZHOU T, REN Y. Discussion on the Preservatives of Empty Capsules. The Science and Technology of Gelatin, 1998, 12(4): 197-198.
- [21] LU J, CHEN T. Discussion on hygroscopic and moistureproof of capsules of chinese medicine [J]. Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, 2005, 20(3): 55.
- [22] WU CJ. The application research in extrusion granulating technology of capsules of chinese medicine [C]. The 6th application technology of solid preparation forum, 2007.
- [23] WU XL. Common questions and resolvent methods of traditional chinese medicine extract Filled Hard Capsules [J]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2004, 28(3): 64-66.

(收稿日期:2007-10-25)

征稿启事

《江西中医药》新增设的重点栏目有《名方与验方》、《滕王阁医话》等。《名方与验方》要求所介绍的名方应区别于教科书,发前人所未发,验方应确有良效,重点在于介绍名方的临床新用及其临床机理的研究,验方在于收集整理。

《滕王阁医话》主要反映中医教学、科研、临床的一得之见,要求以小见大,有感而文,语言生动流畅,可读性强,富于知识性、趣味性。