

胶囊封口技术对药物稳定性的影响研究

屠莹¹, 吴赞², 王成港², 王春龙², 王平保²

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要:目的 探讨胶囊封口技术是否能够解决易挥发、易氧化、易吸湿药物的稳定性问题。方法 通过对胶囊封口次数及封口干燥时间的考察, 优化封口工艺; 并以质量分数、吸湿增重等量化指标对特定药物封口前后胶囊剂质量稳定性进行评价。结果 包衣液黏度为 (130 ± 5) mPa·s, 封口速度为 (75 ± 5) r/min, 对胶囊封口2次, 封口后置25℃、相对湿度60%条件下干燥4 h, 封口效果较好; 经稳定性考察, 封口胶囊中维生素C为 (95.88 ± 1.33) %, 高于未封口胶囊, 封口葡萄糖胶囊吸湿率为 (0.32 ± 0.06) %, 未封口葡萄糖胶囊为 (0.27 ± 0.05) %; 封口前后胶囊释放行为无明显差异; 乙醇残留量为11.7 μg/粒, 丙酮未检出。结论 胶囊封口技术可以提高易挥发、易氧化、易吸湿药物制剂的稳定性。

关键词: 胶囊剂; 封口技术; 稳定性

中图分类号: R286.02

文献标识码: B

文章编号: 0253-2670(2010)06-0924-03

胶囊封口是指空心胶囊灌装药物后, 在胶囊套合处包封上一层或多层包衣膜并使之形成密封带状膜衣层^[1]。国际上研究胶囊封口技术已有几十年的历史, 最初对胶囊进行封口是为了防止胶囊囊体分离^[2], 未封口胶囊容易被拆开, 可能会出现假冒药品或人为投毒的情况, 囊内药物安全性无法得到保障^[3]。目前胶囊封口技术已受到国际社会的广泛重视, 《美国药典》(USP31-NF26) 已将硬胶囊制剂均应封口的建议列入附录中^[4]。另一方面, 一些易挥发、易氧化、易吸湿药物在贮藏运输及使用过程中易受空气中湿度和氧的影响而降解, 采用胶囊封口技术, 使胶囊处于密封状态, 可以减少囊壳内外空气与水分的交换, 减少内装的药物与水分和氧的接触, 从而降低易氧化、易水解药物降解的可能, 提高药物稳定性。本研究通过考察胶囊封口次数及封口干燥时间, 优化封口工艺; 并考察了封口技术对易氧化、易吸湿药物稳定性影响及封口胶囊体外释放情况, 以考证胶囊封口技术是否能够解决此类药物放置过程中的稳定性问题。

1 仪器与试剂

实验型胶囊封口机、实验型液体硬胶囊自动灌装机(潮州市强基制药厂); AG245型电子天平(Mettler-Toledo公司); HHB11型电热恒温培养箱(天津三水科学仪器有限公司); ZRS-8G智能溶出仪(天津天大天发科学仪器有限公司); Agilent 1200液相色谱仪(Agilent Technologies); HP-6890气

相色谱仪(Agilent Technologies)。

2号肠溶胶囊(批号20080120)、肠溶胶囊封口液(批号20080305)(潮州市强基制药厂); 薄荷油(南海市中南药化厂, 批号20081119); 100目无水葡萄糖(北京凤礼精求商贸有限责任公司, 批号20080129); 维生素C(华北制药维尔康制药有限公司, 批号20080414); 奥美拉唑制剂(天津药物研究院自制, 批号20080923); *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、乙醇、丙酮均为分析纯; 重蒸水。

2 方法与结果

2.1 胶囊封口工艺参数考察

2.1.1 封口次数考察: 取2号囊壳, 灌装薄荷油, 调节封口液黏度为 (130 ± 5) mPa·s, 封口速度为 (75 ± 5) r/min, 分别进行1、2、3次带状封口, 封口后将胶囊置25℃、RH60%条件下干燥老化12 h, 取不同封口次数的样品及未封口样品各6组, 每组20粒, 分别称定质量, 记录, 同时放入温度为40℃的恒温培养箱中进行稳定性考察, 于10 d取样, 称定质量, 计算挥发率[挥发率 = (挥发前质量 - 挥发后质量) / 挥发前质量 × 100%]。以薄荷油的挥发率为评价指标, 对封口次数进行筛选, 结果见表1。可见封口胶囊能够有效的阻止薄荷油的挥发, 随着封口次数的增加, 薄荷油挥发率逐渐降低, 当封口次数大于2次时, 其挥发率不因封口次数的增加而变化。对胶囊进行2次封口已较大程度的阻止了挥发油的挥发, 因此固定封口次数为2次。

收稿日期: 2010-02-06

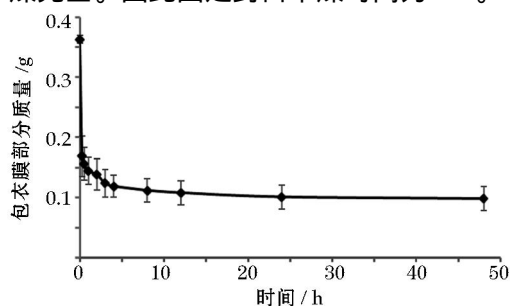
作者简介: 屠莹(1983—), 女, 硕士研究生, 主要从事药物制剂方面研究。Tel: 13821568822 E-mail: doing2001@hotmail.com

*通讯作者 王春龙 Tel: (022) 23006880 E-mail: dds-wcl@vip.sina.com

表 1 封口次数对薄荷油胶囊挥发率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 1 Effects of sealed times on volatilization rate of peppermint oil capsule ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	挥发率/ %	组别	挥发率/ %
未封口	13.56 $\pm$ 0.62	封口 2 次	6.42 $\pm$ 0.32
封口 1 次	9.19 $\pm$ 0.51	封口 3 次	6.15 $\pm$ 0.15

2.1.2 封口干燥时间考察:取 2 号囊壳 6 组,每组 20 粒,灌装 100 目葡萄糖,称定质量,记录,调节封口液黏度为 (130 ± 5) mPa $\cdot$ s,封口速度为 (75 ± 5) r/min,进行 2 次带状封口后将胶囊置 25 $^{\circ}$ C、RH60 %条件下进行干燥老化,分别于 0、0.25、0.5、1、2、3、4、8、12、24、48 h 取样,称定质量,计算包衣膜部分质量(包衣膜部分质量 = 胶囊封口后质量 - 胶囊封口前质量)。以包衣膜部分质量变化为评价指标,筛选干燥时间,结果见图 1。可见包衣膜部分的质量随干燥时间延长而降低,当干燥达 4 h 以上,包衣膜胶部分的质量即不再有明显的改变,封口部分干燥完全。因此固定封口干燥时间为 4 h。

图 1 不同干燥时间封口包衣膜的质量变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Fig. 1 Weight changing of sealing coating film at different drying times ($\bar{x} \pm s, n=6$)

通过对封口次数及干燥时间的考察优化出的工艺参数为:包衣液黏度 (130 ± 5) mPa $\cdot$ s,封口速度 (75 ± 5) r/min,封口次数 2 次,封口后置 25 $^{\circ}$ C、RH60 %条件下干燥 4 h。

2.2 胶囊封口工艺对易氧化药物稳定性的影响:取 2 号囊壳,灌装维生素 C 粉末,按照优选的工艺参数进行封口,取封口胶囊、未封口胶囊各 6 组,每组 20 粒,放入 40 $^{\circ}$ C 的恒温培养箱中进行稳定性考察,10 d 后按照《中国药典》2005 年版二部维生素 C 测定项下方法测定,利用 SPSS statistics V17.0 软件对结果进行 Independent-Samples *t* Test,结果见表 2。可见封口胶囊中维生素 C 的量为 95.88 %,较未封口胶囊有明显的升高,这表明对胶囊进行封口后可以阻断胶囊内外物质交换,减少氧气透入,从而改善维生素 C 胶囊的稳定性,提高制剂质量。

2.3 胶囊封口工艺对易吸湿药物稳定性的影响:取

表 2 胶囊封口对维生素 C 胶囊的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 2 Effects of capsule sealing on content of Vitamin C capsule ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	标示量/ %
封口	98.1 $\pm$ 1.0
未封口	95.9 $\pm$ 1.3 *

* $P < 0.05$, 与未封口组比较

* $P < 0.05$, vs not sealed group

2 号囊壳,灌装 100 目葡萄糖,按照优选工艺参数进行封口处理。取封口、未封口胶囊各 6 组,每组 20 粒,准确称定质量后置 RH75 %环境中进行稳定性考察,10 d 后取样称定质量,计算吸湿率[吸湿率 = (吸湿后质量 - 吸湿前质量) / 吸湿前质量 $\times 100$ %],结果见表 3。结果表明无水葡萄糖吸湿性较强,放置在 RH75 %的条件下 10 d,其吸湿率可达 1.33 %,灌装成胶囊后吸湿率降至 0.32 %。封口后,吸湿率为 0.27 %,与未封口相比,虽有下降趋势,但差异并不明显。初步分析认为,囊壳的屏障作用很大程度的阻止了水分的渗入。未封口胶囊的吸湿率已很低,致使封口后的隔湿效果并不明显。故考虑在下一步试验中采用其他方法对其进行进一步验证。

表 3 胶囊封口对葡萄糖胶囊吸湿增重的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)Table 3 Effects of capsule sealing on humidity absorption of glucose capsule ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	吸湿率/ %
原料	1.33 $\pm$ 0.20
未封口	0.32 $\pm$ 0.06
封口	0.27 $\pm$ 0.05

2.4 封口胶囊质量评价

2.4.1 胶囊封口对制剂溶出释放的影响:取奥美拉唑胶囊样品,按照优选工艺参数进行封口处理,按照《中国药典》2005 年版二部释放度测定法的第二法进行测定,以氯化钠的盐酸溶液 - 0.235 mol/L 磷酸氢二钠溶液(5 : 4)为释放介质,转速 100 r/min,温度 (37 ± 5) $^{\circ}$ C,于 5、10、15、30、45、60 min 分别取样,同时补加等量同温的空白介质,经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过,精密量取续滤液 5 mL,精密加 0.25 mol/L 氢氧化钠溶液 1 mL,摇匀,照高效液相色谱法测定,绘制溶出释放曲线,结果见图 2。

比较封口与未封口胶囊的溶出曲线可知,二者的释放行为无明显差异。采用相似因子法进一步比较两条溶出曲线,计算得到 f_2 [5]。

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中 f_2 : 2 种制剂释放行为的相似因子; n : 取样点数量; R_i : 制剂 1 在时间点 t 时的释放度; T_i : 制剂 2 在时间点 t 时的释放度

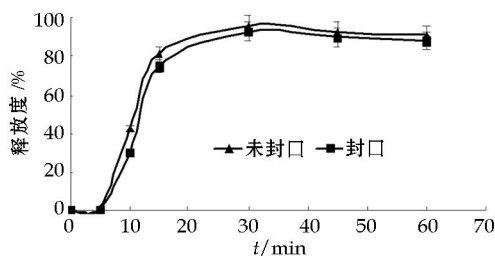


图2 封口奥美拉唑胶囊与未封口胶囊的释放曲线
($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 2 Release curves of sealed and unsealed
Omeprazole capsules ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

两种样品释放曲线的 f_2 为 76.73, 在 $50 \leq f_2 \leq 100$, 封口胶囊与未封口胶囊释放行为并无明显差异。进一步证实胶囊封口后, 对制剂自身药物崩解溶出影响不大。

2.4.2 胶囊封口包衣液中有有机残留溶媒测定

色谱条件: 色谱柱 HP-FFAP 极性毛细管柱 (30 m $\times$ 0.25 mm, 0.25 μ m); 载气为 N_2 , 体积流量 2.0 mL/min, 柱温 60 $^{\circ}C$, 气化室的温度 220 $^{\circ}C$, 检测器温度 300 $^{\circ}C$; 进样量 1.0 μ L。

胶囊样品制备: 取 2 号胶囊壳 500 粒, 灌装后按照优选工艺参数进行封口处理。

样品溶液配制: 取胶囊样品, 取出内容物, 擦净囊壳, 剪下封口胶部分, 剪成碎片, 研成细粉, 精密称取细粉 160 mg 置 5 mL 量瓶中, DMF 溶解并稀释至刻度, 即得。

对照品溶液配制: 精密称取乙醇、丙酮各 80 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 N, N -二甲基甲酰胺稀释至刻度, 摇匀, 作为混合贮备液。精密量取混合贮备液 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加 DMF 稀释至刻度, 摇匀, 即得含乙醇、丙酮各 0.16 mg/mL 的对照溶液。

测定: 取封口胶样品, 按样品溶液配制方法配制溶液, 取对照品溶液及样品溶液, 精密进样 1 μ L, 记录色谱图, 外标法计算, 结果见表 4。经测定, 封口胶乙醇残留量为 11.7 μ g/粒, 胶囊制剂日服用量一般不会

超过 20 粒, 故每日接触量 = $20 \times 11.7 \times 10^{-3} = 0.234$ mg/d, 远小于 ICH 规定的允许日接触量 (PDE) 50 mg/d^[6], 符合 ICH 要求。

3 讨论

目前, 传统的胶囊大多应用于灌装固体, 由于贮存、运输、使用过程中受温度、湿度、空气的影响而发生降解变质, 严重影响胶囊质量。本实验采用带封方法, 将使用封口包衣液对囊壳套合处进行封口。实验证明封口后易挥发、易氧化药物稳定性明显提高, 制剂溶出度未发生明显变化, 残留溶剂符合规定, 制剂质量可控。因此, 硬胶囊封口技术具有广泛的应用前景, 它可以提高胶囊的稳定性和密闭性, 且操作简单, 有利于工业化生产。另外, 封口技术使胶囊剂应用范围更加广泛, 硬胶囊剂也可用于灌装特定液体内容物, 较之软胶囊剂, 工艺更简单, 无崩解延迟问题。

表4 胶囊封口胶中乙醇和丙酮残留量的测定结果 ($n=3$)

Table 4 Determination of residues of ethanol and acetone in liquid filled hard gelatin of sealed capsules ($n=3$)

批号	乙醇/ (μ g $\cdot$ 粒 $^{-1}$)	丙酮/ (μ g $\cdot$ 粒 $^{-1}$)
1	11.9	—
2	11.6	—
3	11.5	—
Mean	11.7	—
RSD	1.8%	—

参考文献:

- [1] 王春龙, 石宁, 张志北, 等. 硬胶囊封口技术的应用[J]. 中草药, 2001, 32(1): 81-83.
- [2] Wittwer F. New developments in hermetic sealing of hard gelatin capsules [J]. *Pharm Manufac*, 1985, 2: 24-27.
- [3] CadéD, Cole E T, Maye J P, et al. Liquid filled and sealed hard gelatin capsules [J]. *Acta Pharm Technol*, 1987, 33: 97-100.
- [4] U S Pharmacopeia 31-NF 26[S]. second supplement, 2008.
- [5] Costa P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing [J]. *Int J Pharm*, 2001, 220(1): 77-83.
- [6] ICH harmonized tripartite guideline, Q3C (R3). *Guideline for Residual Solvents*, ICH [M]. Geneva, 1997.