

关于明胶空心胶囊标准中脆碎度检查的建议

李如栋^{1*},覃志高^{2#}(1.武警广西总队医院,南宁 530003;2.南宁食品药品检验所,南宁 530001)

中图分类号 R927.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0818-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.18

摘要 目的:对明胶空心胶囊标准中的脆碎度检查项目提出修改建议。方法:对明胶空心胶囊的脆碎度检查的历版标准(1989~2010年,共5版)内容进行比较、分析并辅以实际试验进行佐证。结果:经比较分析及实际试验操作发现,历版标准中明胶空心胶囊的脆碎度检查存在相对湿度控制不量化、硝酸镁饱和溶液制备无依据、检验器具不明确等方面的不足。结论:建议相关部门重视并最终确定明胶空心胶囊的脆碎度检查的各项条件,使之更具可操作性,使建立的标准发挥应有的指导作用。

关键词 明胶空心胶囊;脆碎度;标准

Suggestions of Friability Examination about Vacant Gelatin Capsules

LI Ru-dong¹, QIN Zhi-gao² (1. Armed Police Corps Hospital in Guangxi, Nanning 530003, China; 2. Nanning Municipal Institute for Drug Control, Nanning 530001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To put forward suggestions for friability examination about vacant gelatin capsules. METHODS: The contents of 5 editions of friability examination criteria (1989—2010) about vacant gelatin capsules were compared and analyzed, and identified by experimental experiences. RESULTS: After comparative analysis and experimental operation, there were some deficiencies in those criteria, such as in friability examination relative humidity control hadn't been quantized; the preparation of magnesium nitrate saturated solution was short of evidence; inspection instruments was not clear. CONCLUSIONS: It is suggested to strengthen and determine the final conditions for vacant gelatin capsules friability examination so as to own maneuverability and play the deserved guiding role of criteria.

KEY WORDS Vacant gelatin capsules; Friability; Criteria

取3批样品,按“2.3”项下方法制备成供试品溶液,进样测定,计算含量,结果见表2。

表2 3批样品含量测定结果

Tab 2 Result of content determination of 3 batches of samples

批号	磺胺嘧啶银, % (按标示量计算)	醋酸氯己定, % (按标示量计算)
20110503	98.1	99.4
20110602	99.5	98.2
20110626	97.9	98.9

3 讨论

3.1 溶剂的选择

笔者根据磺胺嘧啶银和醋酸氯己定的溶解性差异选择了不同的溶剂制备相关的供试品溶液:以0.03 mol/L的盐酸溶液作溶剂可使磺胺嘧啶银完全溶解,而醋酸氯己定几乎不溶于盐酸溶液;而采用甲醇作溶剂,可使醋酸氯己定完全溶解,而磺胺嘧啶银几乎不溶于甲醇,从而避免了两者的相互干扰^[9]。

3.2 流动相及洗脱方法的选择

笔者尝试使用能同时测定2种组分的流动相,虽经多次试验但均未找到合适的流动相。因此,最终通过调整流动相各组分的比例对2种组分分别进行测定。

3.3 流动相比比例的选择

由于本品中2种组分的极性相差较大,二者在色谱柱上的保留时间差别也较大,如果仅采用流动相A-流动相B(90:10)进行洗脱,磺胺嘧啶银大约在10 min左右出峰,而醋酸氯己定60

min后也未见其出峰;如果仅采用流动相A-流动相B(60:40)进行洗脱,醋酸氯己定大约在7 min出峰,而磺胺嘧啶银在色谱柱上几乎无保留,2 min内就出峰。为了保证检测方法的实用性和结果的准确性,笔者最终采用流动相A-流动相B(90:10)的比例测定磺胺嘧啶银,采用流动相A-流动相B(60:40)的比例测定醋酸氯己定,结果表明方法可行。

试验中磺胺嘧啶银测定时采用了“立即改以流动相A-流动相B(60:40)洗脱10 min”的操作,是为了将供试品溶液中可能存在的极微量的醋酸氯己定快速从色谱柱上洗脱下来,避免醋酸氯己定的强保留性对磺胺嘧啶银测定产生影响。

综上,采用本文建立的HPLC法可使磺胺嘧啶银和醋酸氯己定完全分离,避免了相互干扰,且方法简便、灵敏,能有效控制该制剂质量。

参考文献

- [1] 中国药品生物制品检定所. 中国药品检验标准操作规范[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 313-318.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1 145-1 146.
- [3] 黎月玲, 古淑仪, 谢绍婷, 等. 磺胺嘧啶银贴剂的制备及质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(4): 326.
- [4] United States Pharmacopeial Convention. USP: 24[S]. Washington DC: Pharmacopeial Convention, Inc., 2000: 1 566.
- [5] 李小荣. 高效液相色谱法测定醋酸氯己定缓释凝胶中醋酸氯己定的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(19): 1 727.

(收稿日期: 2012-03-17 修回日期: 2013-01-07)

* 主管药师。研究方向: 药理学。E-mail: 474892886@qq.com
通信作者: 副主任药师。研究方向: 药物分析。E-mail: nnqzg@163.com

明胶空心胶囊最初称为空心胶囊^[1-3],因其由胶囊用明胶加辅料制成,为区别于其他以非明胶为原料的产品,特改名为明胶空心胶囊^[4]。由于明胶空心胶囊本身并不产生药效,只作药粉“容器”用,因此,其品种归属曾引起争议(有观点主张列为药品包装材料),故2005年版《中国药典》未收载其质量标准。为进一步规范、提高标准,中国医药包装协会起草了该产品的行业标准^[5]。后来认识到其与药品质量息息相关,胶囊的好坏直接影响了药效的发挥及药性,所以2010年版《中国药典》^[6]重新收载其质量标准。为保证其在生产、运输、使用过程中不出现由于破裂而漏粉的现象,历版标准均规定了脆碎度检查项目。从该检查项目的发展来看,其标准得到很大提高,但在日常检验中,笔者发现,该项目检查方法尚存在诸多不足之处。现将其不足之处提出并与同行共同商讨,以期对该检验标准进一步提高。

1 历版标准内容

1.1 1989年版卫生部标准(标准1)^[1]

“取本品20粒,将帽、体分开,置于表面皿中,移入盛有碳酸钾饱和溶液的干燥器皿内[该干燥器预先置于(25±1)℃恒温箱内放置6h以上],置于25℃恒温箱内保温24h,取出,立即用拇指和食指轻捏帽或体的切口处,使成合缝,如有破碎,不得超过2节。”

1.2 1996年版卫生部标准(标准2)^[2]与2000年版《中国药典》(标准3)^[3]

“取本品50粒,置于表面皿中,移入盛有硝酸镁[Mg(NO₃)₂·6H₂O]饱和溶液的干燥器内,置于(25±1)℃恒温24h,取出,立即逐粒放入直立在(松)^[2]木板(厚度2cm)上的玻璃管内,将圆柱形砝码[材质为聚四氟乙烯、直径为22mm、重(20±0.1g)]在玻璃管(内径为24mm,长为200mm)口处自由落下,视胶囊是否破裂,如有破裂,不得超过15粒。”

1.3 2007年明胶空心胶囊标准(标准4)^[5]与2010年版《中国药典》(标准5)^[6]

“取胶囊50粒,置于表面皿中,移入盛有硝酸镁饱和溶液的干燥器内,置于(25±1)℃恒温24h,取出,立即分别逐粒放入直立在木板(厚度2cm)上的玻璃管(内径24mm、长200mm)内,将圆柱形砝码[材质为聚四氟乙烯,直径为22mm,重(20±0.1g)]从玻璃管口处自由落下,视胶囊是否破裂,如有破裂,不得超过2^5^[6]粒。”

2 疑点分析与建议

2.1 相对湿度的控制

2.1.1 相对湿度的明确性。标准1~3贮藏要求为“密封,在阴凉干燥处保存”,标准4~5贮藏要求为“贮存条件为相对湿度35%~65%,温度15~25℃”;同时,标准2~5要求在盛有硝酸镁饱和溶液的干燥器内检查,而含硝酸镁饱和溶液的干燥器内的相对湿度却没有明确具体数值,所以检查时的相对湿度与贮存条件的相对湿度是否相符则无法从标准中得到验证。为了确定在此条件下的相对湿度,笔者将配制好的硝酸镁饱和溶液用烧杯盛装后置于干燥器中,同时放入自动温湿度记录仪,观察温湿度均已处于平衡状态时,24h内连续记录其温湿度,在温度符合条件的前提下[即:(25±1)℃],干燥器

中的相对湿度在(37±2)%范围内。故为体现标准的科学性、严谨性及权威性,应参照《中国药典》附录^[6]的相关描述,将其描述为“硝酸镁饱和溶液[25℃时,相对湿度为37.0%(精确数值应由有关部门进一步确定)]”则可以使标准规定一目了然。可以看出,这一相对湿度已与贮存的湿度低限极接近,已经包含胶囊脆碎度加速试验的因素,是不是标准制订者在制订标准时已予以考虑?笔者认为应加以提醒。

2.1.2 硝酸镁饱和溶液的制备依据。经查找,标准2~5均未收载硝酸镁饱和溶液的制备过程。根据《中国药典》现行2010年版二部附录^[6](硝酸镁,能溶于乙醇及氨溶液,溶于水……)与凡例^[6][溶解系指溶质1g(ml)能在溶剂10ml~不到30ml中溶解;试验方法:除另有规定外,称取研成细粉的供试品或量取液体供试品,于(25±2)℃一定容量的溶剂中,每隔5min强力振摇30s;观察30min内的溶解情况,如无目视可见的溶质颗粒或液滴时,即视为完全溶解]的相关内容,及饱和溶液的现象(即:经溶解试验后,溶液中存在目视可见的溶质),笔者以硝酸镁的溶解度为“溶解”的级别进行试验,在30ml的水中每次加入1g硝酸镁,按上述方法操作,一直加硝酸镁至60g,尚未观察到溶液底部有目视可见的溶质存在。笔者试图在互联网上查找相关信息,有报道^[7],硝酸镁在不同温度(℃)时每100ml水中的溶解克数:62.1g/0℃,66g/10℃,69.5g/20℃,73.6g/30℃,78.9g/40℃,78.9g/60℃,91.6g/80℃,106g/90℃。而笔者的试验显示,在(25±2)℃时,硝酸镁的溶解度大于200g/100ml。由此可见,在现有的资料下,无法准确快速配制出硝酸镁饱和溶液。笔者后来在上述溶液的基础上直接将硝酸镁的量加至150g,方在烧杯底部出现目视可见的溶质。为了使标准更具操作性,以消除检验者的困惑,建议将硝酸镁饱和溶液的制备在标准中具体列出[如:取30ml水,加入150g硝酸镁(精确数值应由有关部门进一步确定),充分搅拌30min(如硝酸镁溶解完,则应加至不能溶解),即得]。

2.1.3 硝酸镁饱和溶液的存放方式。上述5个标准中,对于饱和溶液的存放方式的描述均为“盛有硝酸镁(碳酸钾^[1])饱和溶液的干燥器皿内”。实际上,这种描述不明确,其可理解为至少有2种存放方式:第一,直接将制备好的硝酸镁饱和溶液倒在干燥器底部即平时盛装硅胶的部位;第二,以敞口容器(如烧杯)盛装后放在瓷档板上。可能这2种方式并不影响最终结果,但第二种方法相对来说后续工作比较简单易行,更换方便,如果能够加以明确,则也能体现标准的人性化一面。

2.1.4 温湿度的平衡措施。经比较可以看出,除了标准1外,其他4个标准均未提及干燥器需要进行温湿度的平衡。由于通常所用的干燥器为玻璃材质的,且有一定厚度,其传热性能较差,如果其初始温度与试验要求不一致,应该需要一定时间来平衡温差方能往下进行试验。温差越大,需要平衡的时间就越长,为此,笔者将35℃(南方省份夏秋季室温常达到此温度)的干燥器(里面放置温度计)置于(25±1)℃的空调房3h后,内外温度方基本一致。所以标准1要求该干燥器预先置于(25±1)℃恒温箱内放置6h以上是有根据的。笔者通常是将其置于(25±1)℃过夜后,方放入胶囊进行试验,建议标准修订时,将温湿度的平衡步骤考虑进去。

2.2 检验器具的明确

2.2.1 木板材质的影响。标准2~5要求使用到(松)木板(厚度2 cm),除了标准2标明用松木板外,其他3个标准未标明木板的材质。就硬度来说,木板大体可分为软木(杉木等)、中等硬度木(松木等)及硬木(如红木、铁木等),不同材质的木板对撞击的缓冲能力是不一样的。越软的木板,缓冲作用越大(产生近似弹性变形),胶囊被撞击而破裂的几率与程度越小;反之,越硬的木板,缓冲作用越小,冲击力则越大,胶囊被撞击而破裂的几率与程度越大。所以,如果不规定木板材质,试验结果就毫无意义,因为以软木检验合格的胶囊,改为用硬木检验,可能得出不合格的结论。建议采取标准2所规定的松木板(或经过验证后,由有关部门指定以某种便于批量生产的硬度相符的其他材质代替)进行检查,方能确保试验结果的一致性。

2.2.2 玻璃管、砝码的尺寸与选用。为保证圆柱形砝码[材质为聚四氟乙烯,直径为22 mm,质量为(20±0.1) g]自由下落时不发生偏离,标准2~5均要求使用玻璃管(内径24 mm,长200 mm)来相对固定其轨迹。可以看出,除砝码的质量给出误差范围外,其他数值均为固定值,笔者认为这样的表述不科学,应该规定一个误差范围才符合实际情况。笔者在购买该检查装置时,只能单独买到砝码,厂家并不配套专用的玻璃管,经多方联系,一玻璃厂家答复只有内径25 mm玻璃管,内径24 mm玻璃管在市面上基本找不到。如果有一个允许范围[如:内径(25±1) mm]则不存在规格不符的问题。砝码的尺寸也应作相应规定。另外,如果能证实材质不影响测定结果,以硬质塑料管代替玻璃管更便于贮存、运输、使用,抗破损能力更强。

2.3 自由落程之议

尽管上述标准规定的玻璃管的长度为200 mm,却没有明确规定砝码的自由落程是多少,由行业标准得知,胶囊外径在5.0~8.6 mm之间,如果砝码的底部刚好与管口齐平,则落程为195~192 mm,此时操作要十分注意使砝码在管口的正上方,否则砝码不能顺利下落或在下落过程中与玻璃管发生反复碰撞而不再能自由下落;另外一种操作则是将砝码伸入玻璃管10~30 mm,待调好位置后再让其自由下落,这样比较方便并不易发生碰撞,但落程会缩短。2010年版《中国药典》中片剂脆碎度检查^⑥中规定片剂的落程为155 mm,故笔者建议,胶囊的该项检查也应该明确规定砝码的落程(具体数值应由有关部门研究决定),方可消除操作的随意性,保证结果的重现性。至于玻璃管的长度,笔者认为应该在离管口10~30 mm处划一起始线,以下的长度达到规定的落程即可。需强调的是,落程应考虑是否扣除胶囊的直径。

2.4 结果判断之议

上述标准中,标准1检查20粒(40节),破裂不得超过2节(1粒);标准2,3检查50粒,破裂不得超过15粒;标准4检查50粒,破裂不得超过2粒;标准5检查50粒,破裂不得超过5粒。如果仅从字面理解,很容易让人产生胶囊的抗震能力(脆碎度)很差的错觉;法定标准居然允许胶囊在运输、贮存、使用过程中产生高达10%的破裂率。事实上,笔者从事药品检验十余年,基本上没有发现正规厂家生产的胶囊剂(已填充内容物的成品)发生破裂的情况;但在空心胶囊该项目的检查中,某些厂家的胶囊往往有2~4粒发生破裂。之所以出现实际与试验不相符的情形,笔者认为,是试验条件相比实际条件而言太过于苛刻,不能真实模拟胶囊在生产、运输、贮存、使用过程中的抗震动效果,以至于与“药品的质量是生产出来而不是检验出来”的检验基本宗旨相矛盾。应该对其试验条件进行改进,改进的参数有2个:砝码的落程及质量。至于具体指标则应由标准制订部门深入研究,反复认证后方可确定。

3 讨论

明胶空心胶囊的质量标准被国家药品标准收载已有20多年,随着人民生活水平的不断提高,对胶囊的质量要求也在不断提高,并增加了很多检验项目,但是脆碎度检查项目在最近4版标准(标准2~5)中却基本没有变化,并存在笔者上述提到的问题。这表明不是标准完美了,而是没有投入足够的人力、物力、财力对其进行标准提高。笔者也是在“毒胶囊”事件后方有机会进行该项检查,直到真正操作时,才发现标准内容描述指导性不强、可操作性差。建议有关部门应针对上述问题作出明确规定,方便标准发挥应有的指导作用。

参考文献

- [1] 卫生部药典委员会.WS1-295-(B)-89 空心胶囊[S].1989.
- [2] 卫生部药典委员会.卫生部颁药品标准:二部:5册[S].1996:39-40.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2000年版.北京:化学工业出版社,2000:438-439.
- [4] 周涛.明胶空心胶囊标准简介[J].明胶科学与技术,2008,28(1):47.
- [5] 中国医药包装协会.YBX-2000-2007 明胶空心胶囊[S].2007.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:凡例、1 204-1 206、附录69、附录164、附录199.
- [7] 化学信息搜索网.硝酸镁[EB/OL].(2009-01-06)[2012-05-20]. <http://www.chemicalbook.com/ProductChemical-PropertiesCB1122970.htm>.

(收稿日期:2012-10-22 修回日期:2012-12-07)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅