

《中国药典》(2010 年版)“明胶空心胶囊”

高亚敏*

青岛益青药用胶囊有限公司, 山东青岛 266111

《中华人民共和国药典(2010 年版)》已于 2010 年 1 月由中国医药科技出版社出版发行, 卫生部 2010 年 3 月 22 日第 5 号公告颁布, 自 2010 年 10 月 1 日起执行。药典第二部收载了“明胶空心胶囊”(P₁₂₀₄) 产品, 其名称在 2000 年版“空心胶囊”的基础上将该产品使用的材料体现命名为“明胶空心胶囊”, 其检查项由原来的 10 项增加为 13 项。本文就 2010 年版内容与 2000 年版内容的差别进行比较, 同时对检测中可能出现的问题进行了归纳。

1 性状

与 2000 年版比较, 2010 年版对透明、不透明作了解释: 透明(两节均不含遮光剂)、半透明(仅一节含遮光剂)、不透明(两节均含遮光剂)。

2 鉴别

与 2000 年版的不同: 只是鉴别的第三步没有加热的步骤, 实际不加热不会出现标准中的“产生的气体能使湿润的红色石蕊试纸变蓝色”的现象。检测中应注意: (1) 滴加“重铬酸钾试液-稀盐酸”时不应摇动, 溶液不太澄清时可将样品稀释 1 倍; (2) 鞣酸试剂必须现用现配; (3) 加入钠石灰后必须加热。

3 检查

3.1 松紧度

与 2000 年版不同: 将“如有少量漏粉, 不

得超过 2 粒”改为“如有少量漏粉, 不得超过 1 粒”, 比原标准加严。检测中应注意: 帽体套合后一定要锁合。

3.2 脆碎度

与 2000 年版不同: 将“如有破裂, 不得超过 15 粒”改为“如有破裂, 不得超过 5 粒”, 比原标准加严。检测中应注意: (1) 硝酸镁饱和溶液不要溅到装胶囊的容器上, 尤其不要溅到胶囊上, 否则会影响结果的; (2) 胶囊经过一定时间的保温保湿从干燥器里取出后不要全部暴露在空气中, 可将胶囊放在木板上, 上面加盖培养皿, 并要在 10 分钟内测完。

3.3 崩解时限

自从 2000 年版《中国药典》将“空心胶囊”纳入药品管理以来, 其中的“崩解时限”一项一直是供需双方发生争议较多的问题, 其焦点在于药典规定的“各粒均应在 10 分钟内全部溶化或崩解”, 作为需方往往只强调“溶化”而不接受“崩解”。2000 年版《中国药典》二部附录对崩解的规定是: “固体制剂在检查时限内全部崩解溶散或成碎粒, 除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外, 应通过筛网”^[1]。2010 年版《中国药典》二部附录对崩解的定义是这样的: “崩解系指口服固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒, 除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外, 应全部通过筛网。如有少量不能通过筛网, 但已软化或轻质上漂且无硬心者, 可作符合规定论”^[2]。可见 2010 年版药典对崩解的定义最后一句话增加了对崩解最终所出

* 作者: gaoyamin59@163.com

现的现象的判定,笔者认为更加科学化了。在《中国药典》二部“明胶空心胶囊”项下对崩解时限是这样规定的:“取本品6粒,装满滑石粉,照崩解时限检查法胶囊剂项下的方法,加挡板进行检查,各粒均应在10分钟内全部溶化或崩解”。针对“各粒均应在10分钟内全部溶化或崩解”这句话我们应该、也必须这样理解,“溶化”或“崩解”二者可任选其一,要么溶化,要么崩解,符合任何一项都是合格的。

与2000年版不同:加挡板进行检查。检测中应注意:(1)滑石粉一定要装满,其满的程度以胶囊不漂浮于水面为准,这样可以避免胶囊太轻、浮力较大而牢牢地粘在挡板上;(2)检测过程温度最好控制在药典规定范围内的中限即37℃;(3)加挡板与不加挡板检查崩解时限结果有所差别,在规定的时间内,不加挡板可以全部溶化,而加挡板可能不会全部溶化,挡板上会粘有少许胶囊壳,即便是没有全部溶化,根据上述定义“如有少量不能通过筛网,但已软化或轻质上漂且无硬心者,可作符合规定论”的规定,应该判为合格。试想胶囊已经崩开不能形成包衣,药粉必然散落,药物即开始发挥药效,囊壳在这里只是起到包敷的作用,它本身没有什么疗效,因此在规定的时间内只要胶囊崩开就是合格。

3.4 黏度

与2000年版比较无变化。检测中应注意:(1)恒温水浴温度的控制要严格,温度对黏度的影响很大,同一浓度下的胶液温度高则黏度低,温度低则黏度高,必须控制在 $40 \pm 1^\circ\text{C}$;(2)平氏黏度计毛细管部位清刷要干净、干燥要彻底;(3)测黏度的溶液不能有气泡产生。

3.5 亚硫酸盐

与2000年版不同:接收液碘溶液浓度由0.1 mol/L改为0.05 mol/L,标准硫酸钾溶液加量由7.5 mL改为3.75 mL,限度由0.02%加严至0.01%。

3.6 对羟基苯甲酸酯类

该项为新增项,控制明胶空心胶囊生产中

防腐剂的添加,增强胶囊的安全性。

3.7 氯乙醇

与2000年版比较无变化。控制明胶空心胶囊生产中环氧乙烷的使用,增强胶囊的安全性。

3.8 环氧乙烷

新增项,控制明胶空心胶囊生产中环氧乙烷的使用,增强胶囊的安全性。

对于“对羟基苯甲酸酯类”、“环氧乙烷”、“铬”这三个项目,标准中都规定了相应的仪器和方法进行检测:“对羟基苯甲酸酯类”采用液相色谱仪;“环氧乙烷”采用气象色谱仪;“铬”采用原子吸收。其仪器比较先进,方法比较科学,这些检测仪器是2000年版药典“空心胶囊”标准中不具备的。由于是新增项,我们正在寻找生产中采用“对羟基苯甲酸酯类”作为抑菌剂、采用“环氧乙烷”作为灭菌工艺、采用“铬”超标的明胶制作出的样品进行试验,需要一定的时间和样品量来积累检测中应注意的事项。

3.9 干燥失重

与2000年版比较无变化。检测中应注意:胶囊干燥过程中最好单独使用烘箱,避免其他产品对其影响,尤其是当胶囊的干燥失重烘干到即将要到达规定时间时,此时放入水分比较大的其他品种,势必影响胶囊的干燥失重含量,使胶囊的干燥失重结果不准确。

3.10 炽灼残渣

与2000年版不同:由原来的四种“分别不得过2.0%、3.0%、4.0%、5.0%”改为三种“分别不得过2.0%、3.0%、5.0%”,比原标准加严,将2000年版中的3.0%、4.0%两种合并为一种,其指标定为3.0%。

3.11 铬

该项为新增项,主要控制明胶空心胶囊生产中蓝矾皮明胶的使用,确保胶囊的安全性。明胶中的外来铬主要是来自铬皮废料,因此控制了明胶中的铬也就控制了胶囊中的铬。

2009年6月1日实施的《中华人民共和国食品

安全法》规定:“禁止生产经营下列食品:(一)用非食品原料生产的食品或者添加食品添加剂以外的化学物质和其他可能危害人体健康物质的食品……”^[3]。毋庸置疑,革皮废料属于非食品原料,这种原料生产的明胶是决不能作为食用明胶使用,更不能用于药用胶囊生产,它只能作为工业明胶使用。铬对人体是极其有害的元素,胶囊产品中必须严格控制其含量。采用中国医药包装协会标准(标准代号 YBX- 2000- 2007)方法检测中应注意:(1)所有玻璃仪器禁止用铬酸液洗涤,防止铬离子污染;(2)加入 10% 尿酸溶液后振摇时一定要充分以去除气泡,防止气泡干扰;(3)二苯碳酰二肼与铬反应时温度和放置时间对显色都有影响。15℃时颜色最稳定,显色后 2~ 3min 颜色可达最深,15min 显色稳定,1 小时后有明显褪色;(4)样品转移至容量瓶时用两层定量滤纸过滤。

3.12 重金属

与 2000 年版不同:由原“不得过百万分之五十”改为“不得过百万分之四十”,比原标准加严。检测中应注意:样品处理后向比色管中转移时,要用两层定量滤纸过滤,以减少残留遮光剂对比色的影响。

3.13 微生物

微生物一项属药典中各种药品必须执行的通则,其变化主要有:(1)新增计数培养基的适用性检查;(2)细菌培养由原 24 小时改为 3 天,霉菌、酵母菌培养由原 72 小时改为 5 天。

检测中应注意:(1)对采购的培养基应进行计数培养基的适用性检查,检查其促生长能力、抑制能力、指示能力,确保所采购的培养基符合微生物检查要求;(2)对采用的计数方法进行验证,确定所采用的计数方法符合本产品的微生物检查,该验证要求在 2005 年版中就规定了。

4 贮藏

与 2000 年版不同:对温度湿度的要求更具体,由原“密封,在阴凉干燥处保存”改为“密闭,在温度 10~ 25℃,相对湿度 35% ~ 65% 条件下保存”。

总之,2010 年版药典中对明胶空心胶囊各项指标的修改更加增强了产品的安全性,在检测方法上也更加先进、科学,只要胶囊生产企业严格按照 GMP 要求、按该标准组织生产,必定会保证广大消费者用药安全有效。

参 考 文 献

- 1 国家药典委员会编.《中华人民共和国药典》:2000 年版.二部.北京:化学工业出版社,2000
- 2 国家药典委员会编.《中华人民共和国药典》:2010 年版.二部.北京:中国医药科技出版社,2010
- 3 《中华人民共和国食品安全法》第四章,第二十八条

(上接第 96 页)

现在,国家食品安全监管部门已开展整治行动,我们应该积极参与、配合做好工作。通过近十年来的反复宣传,协会召开研讨会,加强与政府部门的沟通和联系,规范生产和净

化市场秩序,要求企业严格依法,取得相关的生产资质,加强自律,不弄虚作假。使明胶行业得到健康、有序发展。