浅析胶囊用明胶持续性工艺确认

为考察公司胶囊用明胶的生产工艺可控性，是否能够可持续地生产出符合预定用途和注册要求的胶囊用明胶——本文将按照当批持续工艺确认的方法进行实验，即生产结束后，对当批的工艺过程与参数、质量控制项目及生产保障条件等与经过验证的工艺规程、岗位操作规程及质量控制标准进行对比评价。结果发现：生产过程中浸酸工序的盐酸浓度、浸灰工序的氢氧化钙浓度、混配工序的混配时间设定等多项参数与运行参数一致，各步骤实际参数等符合工艺要求。中间产品关键质量属性和成品关键质量属性等各项考察指标均符合标准要求。由此，我们可以得出这样一个结论：按照公司现有的生产工艺参数，能够持续地生产出符合预定用途和注册要求的胶囊用明胶。更好地帮助制药企业应对挑战。

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220150

文 / 陈世鹏 陈世会 董炎超

《中华人民共和国药典（2020 年版四部）》中胶囊用明胶一节对胶囊用明胶的定义为：以动物的皮、骨、腱与韧带中胶原蛋白不完全酸水解、碱水解或酶降解后纯化得到的制品，或为上述三种不同明胶制品的混合物。牛骨胶囊用明胶即原料为牛骨的胶囊用明胶——牛骨中胶原蛋白不完全酸水解、碱水解或酶降解后纯化得到的制品，或为上述 3 种不同明胶制品的混合物。

《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》对工艺验证的要求为：应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续地生产出符合预定用途和注册要求的产品。

根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》确认与验证附录的要求：在产品生命周期中，应当进行持续工艺确认，对商业化生产的产品质量进行监控和趋势分析，以确保工艺和产品质量始终处于受控状态。在产品的生命周期中，考虑到对工艺的理解和工艺性能控制水平的变化，应对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整。持续工艺确认应当按照批准的文件进行，并根据获得的结果形成相应的报告。必要时，应当使用统计工具进行数据分析，以确认工艺处于受控状态。持续工艺确认的结果可以用来支持产品质量回顾分析，确认工艺验证处于受控状态。当趋势出现渐进性变化时，应当进行评估并采取相应的措施。

为此，我们特做以下实验，对公司胶囊用明胶进行了持续工艺确认。

1 实验材料

1.1 设施与设备

本次实验所使用到的设施与设备包括：浸酸桶、浸灰池、离子交换树脂柱；UHT 自动控制系统、自动混合控制系统。

1.2 物料

本次实验所使用到的物料为胶囊用明胶（碱法牛骨明胶）。

2 实验方法

选择连续生产的 9 批胶囊用明胶（以下简称实

本文作者陈世鹏就职于普邦明胶（黑龙江）有限公司，陈世会就职于甘肃省庆阳市正宁县西坡镇月明卫生院，董炎超就职于河南官渡生物工程有限公司。

验品）进行实验。每批物料生产结束后，对当批物料的工艺过程与参数、质量控制项目及生产保障条件等与经过验证的工艺规程、岗位操作规程及质量控制标准进行对比评价。

表 1 工序参数确认结果

工序	检查项目	工艺要求		每批检查结果								
		单位	规格值	1	2	3	4	5	6	7	8	9
浸酸	盐酸浓度	%	≥ 4.5	4.55	4.54	4.55	4.55	4.56	4.55	4.55	4.55	4.55
	浸酸时间	h	124 ~ 144	132	132	132	133	134	133	133	135	132
	浸酸温度	℃	15 ~ 18	17	17	17	17	17	16	17	17	17
	氢氧化钙浓度	Be°	1 ~ 3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
浸灰	浸灰时间	天	≥ 45	48	48	48	49	48	49	48	48	48
	浸灰温度	℃	18 ~ 20	19	19	19	19	19	19	19	19	19
离子交换	电导率	μs/cm	≤ 200	84	88	86	85	90	90	86	82	83
灭菌	灭菌流量	m^3/h	≤ 1.05	0.98	0.98	1.00	1.01	0.98	1.00	1.01	0.98	1.00
	灭菌温度	℃	≥ 141.0	143	143	144	143	144	143	144	144	144
混配	混配时间	min	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40

2.1 实验步骤

实验过程共分为 4 个步骤。第一步，首先对实验品用明胶的生产工艺过程与参数、质量控制项目进行对比评价。第二步，对实验品（中间产品）进行鉴定、性状、理化检查和微生物检查等关键质量属性进行检验，并与质量控制标准进行对比评价。第三步，对实验品用明胶混配过程，生产工艺过程与参数、质量控制项目进行对比评价。第四步，对实验品（成品）进行鉴定、性状、理化检查和微生物检查等关键质量属性进行检验，并与质量控制标准进行对比评价。

2.2 关键工艺参数确认

2.2.1 关键工艺参数设定

按照浸酸工序 SOP 要求：盐酸浓度不低于 4.5%（pH ＜ 1.5），浸酸时间为 124 ~ 144 h，浸酸温度为 15 ~ 18 ℃。按照浸灰工序 SOP 要求：氢氧化钙浓度为 1 ~ 3 Be°，浸灰温度为 18 ~ 20 ℃，浸灰时间不少于 45 天。按照离子交换工序 SOP 要求：电导率≤ 200 μs/cm。按照灭菌工序 SOP 要求：灭菌温度≥ 141.0 ℃，灭菌流量≤ 1.05 m^3/h。按照混配工序 SOP 要求：混配时间为 40 min。

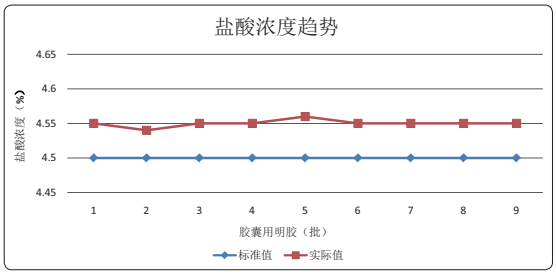

图 1 盐酸浓度趋势

2.2.2 工艺参数确认结果

浸酸工序参数确认结果、浸灰工序参数确认结果、离子交换工序参数确认结果、灭菌工序参数确认结果、混配工序参数确认结果见表 1。

2.2.3 工艺参数趋势分析

2.2.3.1 盐酸浓度趋势分析

盐酸浓度趋势，如图 1 所示。从图 1 可知：通过对实验品生产过程中盐酸浓度这一关键工艺参数进行确认，其结果均符合标准要求，且盐酸浓度呈随机分布。

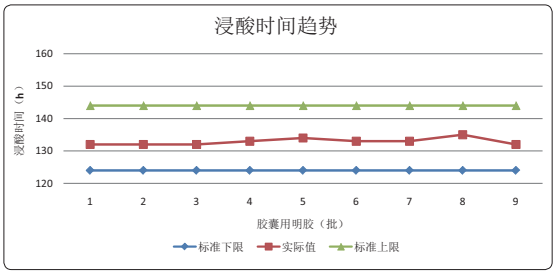

图 2 浸酸时间趋势

2.2.3.2 浸酸时间趋势分析

浸酸时间趋势，如图 2 所示。从图 2 可知：通过对实验品生产过程中浸酸时间这一关键工艺参数进行确认，其结果均符合标准要求，且浸酸时间呈随机分布。

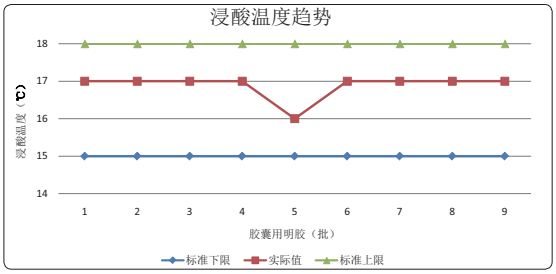

图 3 浸酸温度趋势

2.2.3.3 浸酸温度趋势

从图 3 可知：通过对实验品生产过程中浸酸温度这一关键工艺参数进行确认，其结果均符合标准要

求，且浸酸温度呈随机分布。

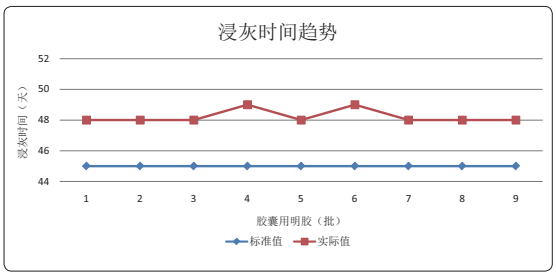

图 4 浸酸温度趋势

2.2.3.4 氢氧化钙浓度趋势

实验中氢氧化钙浓度均为 2 Be°，符合 1 ~ 3 Be° 的标准要求。

2.2.3.5 浸灰时间趋势

浸灰时间趋势，如图 4 所示。从图 4 可知：通过对实验品生产过程中浸灰时间这一关键工艺参数进行确认，其结果均符合标准要求，且浸灰时间呈随机分布。

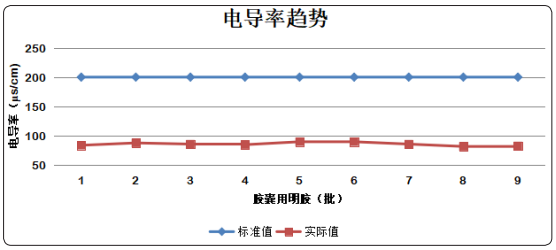

图 5 电导率趋势

2.2.3.6 浸灰温度趋势

实验中浸灰温度均为 19 ℃，符合 18 ~ 20 ℃的标准要求。

2.2.3.7 电导率趋势分析

电导率趋势，如图 5 所示。从图 5 可知：通过对实验品生产过程中电导率这一关键工艺参数进行确认，其结果均符合标准要求，且电导率呈随机分布。

2.2.3.8 灭菌流量趋势分析

灭菌流量趋势，如图 6 所示。从图 6 可知：通过对实验品生产过程中灭菌流量这一关键工艺参数进行确认，其结果均符合标准要求，且灭菌流量呈随机分布。

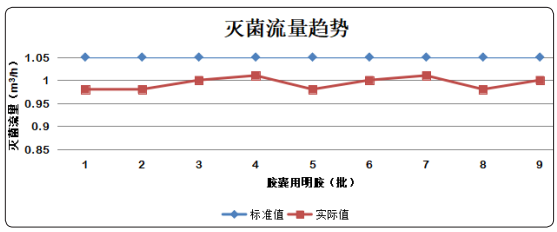

图 6 灭绝流量趋势

2.2.3.9 灭菌温度趋势分析

灭菌温度趋势，如图 7 所示。从图 7 可知：通过对实验品生产过程中灭菌温度这一关键工艺参数进行确认，其结果均符合标准要求，且灭菌温度呈随机分布。

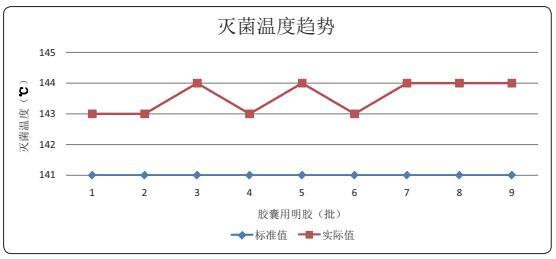

图 7 灭菌温度趋势

2.2.3.10 混配时间趋势分析

混配时间趋势均为 40 min，符合标准要求。

2.3 关键质量属性确认

2.3.1 取样

取样点：按照中间产品取样 SOP 和成品取样 SOP 规定进行取样。取样量：每个样品取样 3.0 kg。取样人：化验室微生物检验员。取样工具：无菌取样勺和无菌取样袋。

2.3.2 合格标准

中间产品合格标准可见表2中的标准要求一栏，成品合格标准可见表3中的标准要求一栏。

2.3.3 产品检验

中间产品和成品由化验室检验员，分别按照《中间产品检验》和《成品检验方法》进行检验。

2.3.4 确认结果

中间产品确认结果可见表 2。成品确认结果可见表 3。

2.4 实验结果

关键工艺参数确认结果分析：均符合标准要求，详见表 1。

2.4.2 中间产品结果分析

中间产品性状、理化指标和微生物指标均符合标准要求。详见表 2。

2.4.3 成品结果分析

成品性状、理化指标和微生物指标均符合标准要求。详见表 3。

2.4.4 结果

生产过程中浸酸工序的盐酸浓度、浸酸时间、浸酸温度；浸灰工序的氢氧化钙浓度、浸灰温度、浸灰时间；离子交换工序的电导率；灭菌工序的灭菌温度、灭菌流量；混配工序的混配时间设定参数与运行参数一致，各步骤实际参数等符合工艺要求。中间产品关键质量属性和成品关键质量属性等各项考察指标均符合标准要求。

3 结论与探讨

本次持续性工艺确认在胶囊用明胶工艺验证中的应用研究，验证了浸酸工序 SOP、浸灰工序 SOP、离子交换工序

表 2 中间产品确认结果

检查项目	标准要求		每批检查结果						
	单位	规格值	1	2	3	4	5	6	7
气味	——	气味微弱，类似肉汤味；明胶溶液（2.5%）无不适气味	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
凝冻强度	g(6.67%)	≥ 180	197.3	199.4	193.5	196.8	183.8	193.0	181.1
黏度	mPa•s (6.67%)	≥ 3.7	4.38	4.68	4.62	4.55	4.06	4.29	4.00
酸碱度	——	5.4 ~ 5.8	5.65	5.78	5.74	5.66	5.72	5.68	5.67
透光率	%（450 nm）	≥ 50	62.99	81.97	80.20	81.30	78.35	76.84	78.74
透光率	%（620 nm）	≥ 70	84.38	93.69	92.80	93.61	92.16	91.08	92.52
电导率	μ s/cm(1%)	≤ 100	83	87	87	85	91	90	87
亚硫酸盐	mg/kg	≤ 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
过氧化物	——	取胶囊用明胶 10 g，置于 250 ml 具塞烧瓶中，加水 140 ml，放置 2 h。在 50 ℃的水浴中加热迅速溶解，立即冷却，加硫酸溶液（1 → 5）6 ml，碘化钾 0.2 g，1% 淀粉溶液 2 ml 与 0.5% 钼酸铵溶液 1 ml，密塞，摇匀，置暗处放置 10 min，溶液不得显蓝色。另取水 140 ml，同法操作，溶液不得显蓝色。	1-7 均符合规定						
干燥失重	%	≤ 14.0	10.48	10.51	11.21	11.03	10.76	10.63	10.66
炽灼残渣	%	< 1.0	0.49	0.54	0.54	0.56	0.56	0.47	0.49
铬	mg/kg	≤ 2	0.09	0.08	0.14	0.18	0.07	0.11	0.20
需氧菌总数	CFU/g	< 100	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
大肠埃希菌	CFU/g	不得检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
霉菌和酵母菌总数	CFU/g	< 100	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
沙门氏菌	10 g	不得检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

表 3 成品确认结果

检查项目	标准要求			每批检查结果							
	单位	规格值	1	2	3	4	5	6	7	8	9
外观	——	固体状（如颗粒、片状、粉末等）	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
色泽	——	微黄色至黄色粉粒	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
气味	——	气味微弱，类似肉汤味；明胶溶液（2.5%）无不适气味	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
干燥失重	%	≤ 14.0	10.0	9.8	10.0	10.0	9.9	10.0	9.6	9.7	10.5
炽灼残渣	%	≤ 2	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7
凝冻强度	g(6.67%)	180 ~ 250	220	220	215	219	212	213	211	214	219
酸碱度	——	4.0 ~ 7.2	5.5	5.6	5.7	5.6	5.5	5.5	5.8	5.8	5.7
电导率	μ s/cm(1%)	≤ 500	70	74	80	76	68	67	89	84	74
运动黏度	mPa•s(6.67%)	3.7 ~ 5.0	4.8	4.88	4.86	4.82	4.81	4.83	4.83	4.79	4.81
黏度下降	%	≤ 10	2.5	2.3	2.3	2.5	2.3	2.3	2.3	2.3	2.1
透光率	%	≥ 50	74	80	79	75	81	81	77	80	81
透光率	%	≥ 70	89	93	93	90	93	93	92	93	94
亚硫酸盐	mg/kg	≤ 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
过氧化物	——	取胶囊用明胶 10 g，置于 250 ml 具塞烧瓶中，加水 140 ml，放置 2 h。在 50℃的水浴中加热迅速溶解，立即冷却，加硫酸溶液（1 → 5）6 ml，碘化钾 0.2 g，1% 淀粉溶液 2 ml 与 0.5% 钼酸铵溶液 1 ml，密塞，摇匀，置暗处放置 10 min，溶液不得显蓝色。另取水 140 ml，同法操作，溶液不得显蓝色。	1-9 均符合规定								
砷盐	mg/kg	≤ 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
铬	mg/kg	≤ 2	0.09	0.08	0.14	0.18	0.07	0.11	0.2	0.18	0.1
重金属	mg/kg	≤ 20	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
需氧菌总数	CFU/g	≤ 1000	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
大肠埃希菌	CFU/g	不得检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
霉菌和酵母菌总数	CFU/g	≤ 100	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
沙门氏菌	10g	不得检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

SOP、高温灭菌工序 SOP 和混配工序 SOP 的适用性。验证了浸酸工序的盐酸浓度、浸酸时间、浸酸温度；浸灰工序的氢氧化钙浓度、浸灰温度、浸灰时间；离子交换工序的电导率；灭菌工序的灭菌温度、灭菌流量；混配工序的混配时间等关键工艺参数。考察了中间产品关键质量属性和成品关键质量属性，各项考察指标均符合标准要求。证明了公司胶囊用明胶生产工艺各项参数设置合理，各项检查数据重现性好。本实验可为胶囊用明胶的日常生产提供数据支持。