

优化明胶空心胶囊崩解时限与药物溶出专用明胶的研究

张丹 田涛

宁夏鑫浩源生物科技股份有限公司

摘要：明胶空心胶囊的主要成分是明胶，要生产出优质的胶囊，需要采用多种不同的明胶。药典中对胶囊用明胶的标准仅是产品合格的基础，无法满足所有需求。因此，明胶企业需要根据消费者和胶囊制造商的不同要求，定制出各种特性的明胶。深入研究胶囊用明胶，特别是有特殊需求的胶囊用明胶对制药行业意义重大。例如，罗红霉素胶囊长期以来在崩解和药物溶出方面达标较为困难。根据我们对提高明胶胶囊崩解时限与药物溶出率的专用明胶研究，我们设定了降解参数，并通过控制分子量来生产出符合所需凝冻强度和黏度指标的明胶。其分子量分布均匀，能够有效解决生产胶囊药品时的崩解和溶出问题。

关键词：生物酶法明胶；分子量分布；崩解时限

1 优化明胶胶囊崩解时限的目标及研究内容

1.1 研究目标

缩短明胶空心胶囊崩解时限及加快药物溶出专用明胶的研究方案，涉及对明胶生产技术参数的设计；通过控制明胶分子量，优化明胶的凝冻强度和黏度等关键指标，目标是使所生产的胶囊用明胶符合药典标准；客户将采用这种专用明胶来制作空心胶囊，并进行崩解和溶出度试验，以确保最终产品能满足不同药品溶出度的需求。

1.2 研究内容

研究内容涵盖两个主要方面。首先是明胶技术参数的研究，包括实验线的流程设计、工艺设计、设备选型、

非标设备制造、生产在线监控点设计、质量体系的建立以及生产和检测操作规程的制定；其次是胶囊的制作和溶出度实验的设计与应用过程试验。通过不断的实验和优化，目标是实现生产线的可控生产，确保明胶产品质量达到药典标准和满足溶出度限值。

1.2.1 明胶技术参数的研究

通过分析明胶的生产原理，我们可以理解到明胶的凝冻强度指标反映了明胶分子量大小的集中程度及其相对一致性。当明胶被制成胶囊时，这一指标则具体表现为胶囊的强度和抗脆性。另一方面，明胶的黏度指标直接反映了明胶分子量的大小。观察到的明胶实物是由多分子量组成的物质，其分子量范围从接近一万道尔顿到十几万道尔顿不等，而大多数分子量集中在5~11万道尔顿之间。黏度较高的明胶含有更高比例的大分子，而黏度低的明胶则含有较低比例的大分

子。根据国家标准，明胶检测项目中包括黏度测试，而不包括分子量的测定^[1]。黏度通常是指气体或液体在流动时，流体流动力对其内部摩擦现象的表征，是流体粘滞性的量度，用于表征液体性质相关的阻力因子^[2]。实际上，明胶黏度是其分子量的间接反映。黏度大意味着内摩擦力大，分子量越大，碳氢结合越多，内摩擦力也相应增大^[3]。当明胶制成胶囊后，若大分子占比较高，则其溶解速度较慢；反之，若小分子占比较高，则溶解速度较快。根据这一理论，我们可以通过制定不同的明胶生产参数来生产具有不同黏度的明胶。明胶是由30万大分子的胶原降解而成，而碱法骨明胶的降解时间大约为50天，使用氢氧化钙作为降解助剂。由于降解速度缓慢，工艺参数的调整对结果影响不大，只存在一套降解参数，因此只能得到一种降解结果。另外，碱法生产的骨明

作者简介：第一作者兼通讯作者张丹，中级工程师，研究方向为食品加工与安全及质量管理；第二作者田涛，中级工程师，研究方向为制药工程技术研发。

胶原颗粒大小在 5 ~ 15 mm 之间, 降解不均衡, 导致在提胶时需要多次升温, 使同批次原料生产出的明胶分子量差异较大, 即凝冻强度和黏度差异较大。由于上述两个原因, 碱法骨明胶不能实现精确生产, 无法达到定制需求。

相比之下, 生物酶法制造明胶的降解条件包括酶的种类、数量、pH 值、温度、时间、搅拌效果等参数。通过多次实验, 可以找到不同的参数组合, 生产出具有不同分子量和分子量分布的明胶。此外, 酶法生产骨明胶所用原料细小, 降解效果均衡, 一次升温即可完成明胶的提取。这使得同一批原料可以生产出具有相同指标的明胶, 实现精准生产, 满足定制需求。

1.2.2 研究的 4 个阶段

在深入剖析了明胶的生产原理, 并探讨了生物酶法制造明胶的众多优势之后, 我们确定了研究的四个关键阶段。接下来将详细介绍这四个阶段的具体实施步骤以及其中的关键点:

- 利用特定酶种或复合酶对脱钙骨素进行生物降解; 在酶种的选择上, 要求酶能够有效降解胶原三螺旋结构, 同时控制酶的切位点, 以尽量保持降解后的胶原蛋白分子链单链的完整性。严格控制酶解过程中的相关参数 (包括酶的种类、用量、酶与底物的比例、酶浓度、酶解时间、温度、pH 值、搅拌速率等), 确保酶解反应的有效性和可控性, 满足硬胶囊用明胶对物理化学性质的要求, 将骨胶原降解转换成硬胶囊用明胶。此阶段还需根据物料特性 (如固液比、黏度、分散要求、升降温速率、原辅材料的添加方式等), 设计一套适合明胶生产的专用酶解反应罐。

- 开展明胶制备过程中固液分离的研究, 实现明胶液体与固体杂质的有效分离。选择合适的分离设备和脱盐设备, 以获得高透明度、低灰分的胶

囊用明胶。

- 优化药品溶出度胶囊用明胶的后处理工序研究: 参考传统明胶生产后处理工序, 进行适当调整和改造, 重新确定后处理操作参数, 以保证明胶的质量和药品的溶出度。

- 与胶囊公司联合进行酶法明胶胶囊用明胶崩解时间和溶出度的研究。

2 提高胶囊溶出度专用明胶的实施过程

2.1 酶种的选择

酶是一种具有催化活性的蛋白质, 能以非常低的浓度加速正反应和逆反应的速率, 而自身不被消耗。通过酶催化胶原降解制备明胶^[4], 与传统的碱法胶^[5]工艺相比, 生产周期将大大缩短。酶种的不同以及酶活性的高低, 将直接影响制得明胶的分子量分布, 进而直接影响明胶的质量。选择酶的基本要点是: 所选择酶种应为国家法律许可用于食品生产的; 酶切位点专一, 能够有效控制酶解反应链段的长度; 酶活性适中, 通过控制反应条件实现胶原的适度水解, 过快则分子量过低, 黏度过低, 过慢则容易滋生细菌, 污染产品; 价格经济, 适于批量生产; 易于灭活, 因为酶的灭活直接关系到产品的最终质量, 包括黏度、黏降等, 因此需要一个简单易行的方法对所使用的酶进行灭活。

2.2 酶解反应条件

酶解反应的条件涵盖了多个关键参数, 包括反应底物与加液比例、酶与底物的比例、反应的 pH 值、反应温度、反应时间以及搅拌速率等。这些参数对于酶与底物的扩散和接触效率至关重要, 同时也影响着酶对底物的降解程度和速率。因此, 这些环节都需要精确控制, 以确保酶解过程的顺利进行。通过正交实验, 我们可以确定每个参数的优化范围, 并深入理解每个参数对最终明胶产品质量的影响。

这对于实现明胶产品的可控生产是不可获取的。

为了满足酶解反应的条件, 需要根据物料的黏度、传热、物料扩散、pH 值、投料方式和温度等参数, 对酶解罐的材质、酶解罐的加热搅拌方式、酶解罐的传热和升降温效率、酶解的保温方式以及酶解罐的加料和出料系统进行不断的摸索和优化。这样, 酶解罐的设计与制造才能满足明胶生产的需求。

2.3 明胶分子量控制

与酸法胶^[6]和碱法胶相比, 酶对胶原的降解具有更高的专一性。酶在降解胶原时, 其切断胶原的位点和最终降解产物的一致性更强, 这导致产品中 α 组分 (10 万分子量) 的含量明显提升, 使得产品的分子量分布更加集中。张兵等^[7]对酸法胶、碱法胶、生物酶法明胶的分子量分布也进行了分析。明胶的凝冻强度主要取决于明胶分子中 α 组分的比例; 而明胶的黏度则与明胶的平均分子量有关, 黏度随着平均分子量的升高而上升。在明胶的制备过程中, 通过有效控制酶解

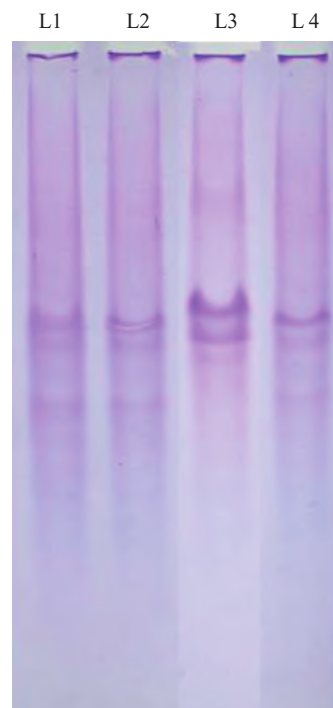


图 1 明胶的聚丙烯酰胺凝胶电泳图

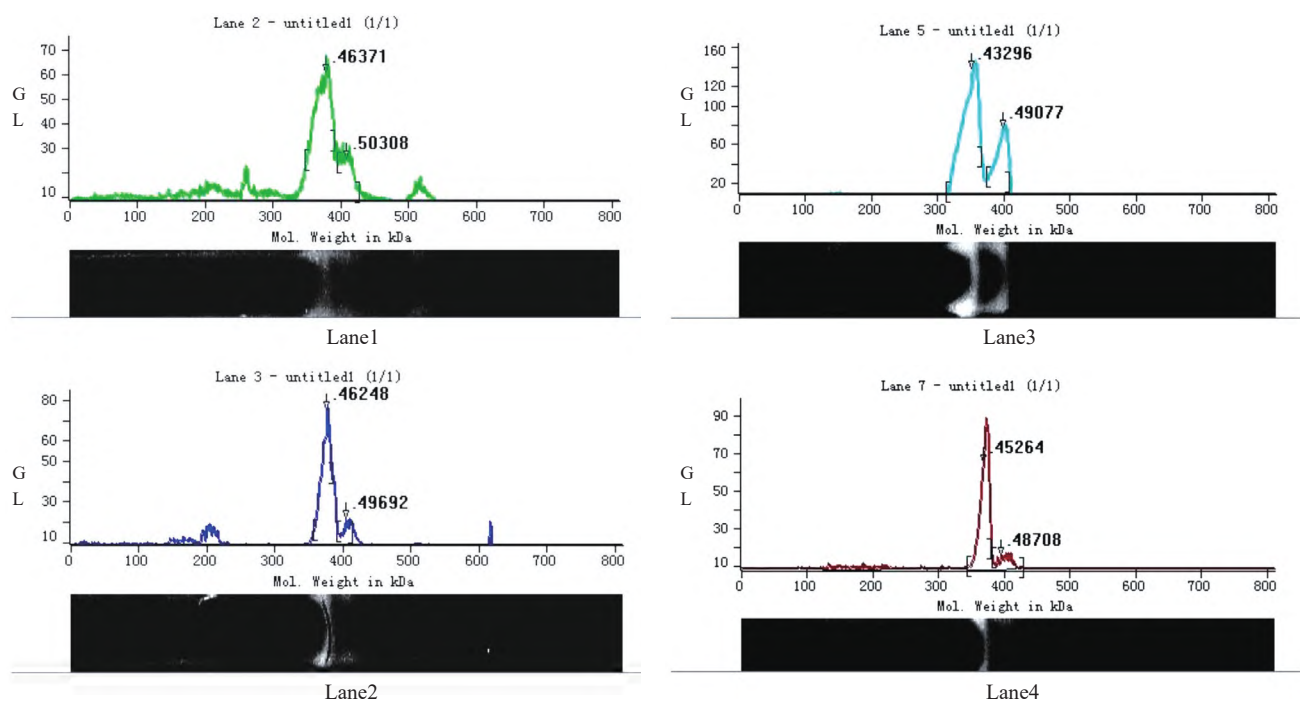


图 2 不同黏度明胶的分子量分布图

程度，可以对明胶产品的分子量分布在一定范围内进行调节，以获得具有所需黏度和凝冻强度的明胶产品。

3 结果

3.1 专用明胶分子量分布检测

在研究过程中，我们采用聚丙烯酰胺凝胶电泳法对明胶的分子质量分布进行了测定，结果如图 1 所示。

Lane1 为黏度 3.99 mpa.s 的明胶；Lane2 为黏度 4.67 mpa.s 的明胶；Lane3

为 St 标准明胶，如图 2 所示。

通过高效液相色谱法检测了不同黏度和凝冻强度组合的胶囊用明胶的分子量分布，并进行了比较分析，如图 3 所示。6 个样品的分子量分布情况如表 1 所示。

从检测结果中可以观察到：

- 具有高凝冻强度和高黏度组合的明胶样品 4 号、5 号和 6 号，具有更高的重均分子量和尖峰分子量，以及较少的亚基组分 (<50 000) ；

● 中等凝冻强度和低黏度组合的明胶样品 1 号、2 号和 3 号，亚基组分含量较高，而 β 、 γ 和微凝胶组分含量较低，说明这 3 个胶在制备过程中水解程度较高，保留的大分子组分较少；

- 将上述大分子组分含量较少的中等凝冻强度和低黏度组合的明胶样品送入胶囊客户处进行溶出度试验。

3.2 空心胶囊崩解时间检测

采用不同分子量分布的胶囊用明胶，即具有特定凝冻强度和黏度的

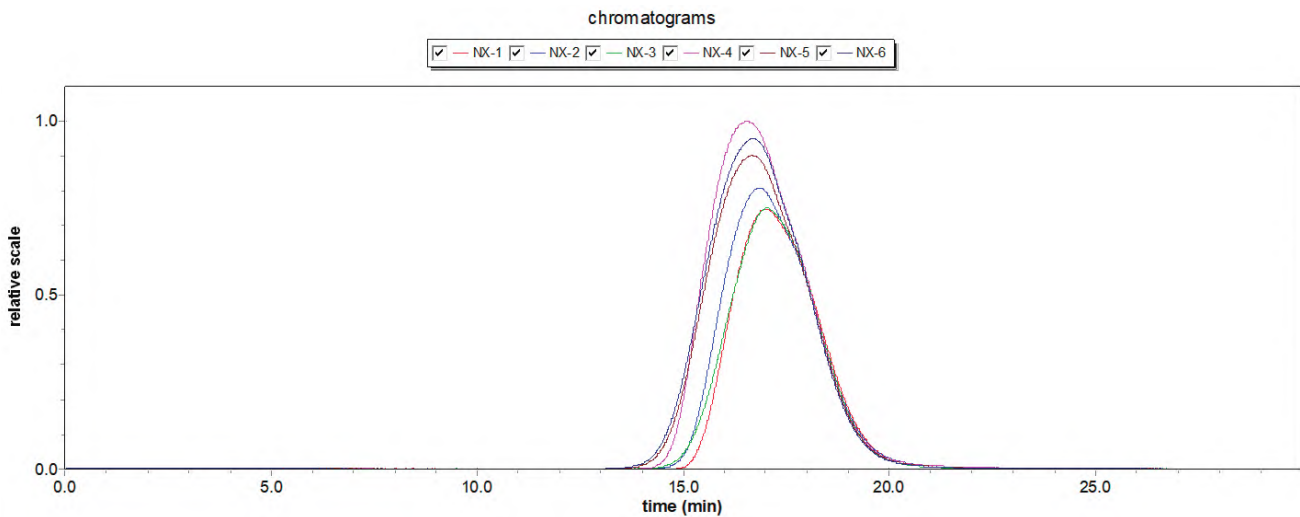


图 3 不同黏度和凝冻强度组合的胶囊用明胶的分子量分布分析

表 1 6 个样品的分子量分布情况

项目 / 批号	1	2	3	4	5	6
凝冻强度 /Bloom g	225	226	225	284	277	257
黏度 /mPa · s	3.57	3.51	4.41	4.86	4.98	4.67
Mw/Mn/Da	1.797	1.861	1.756	1.914	2.304	2.001
Mp(× 10 ⁴)/Da	7.650	8.080	7.634	8.975	8.393	9.086
Mw(× 10 ⁴)/Da	11.07	12.35	11.05	16.17	14.96	15.79
<50000/%	29.4	26.1	28.1	17.5	21.7	19.0
50000<M<1150000/%	40.7	40.1	41.9	40.3	39.5	39.3
1150000<M<210000/%	17.7	18.4	18.3	19.9	18.9	20.6
210000<M<360000/%	8.6	10.0	8.2	12.4	11.3	12.0
>360000/%	3.6	5.4	3.5	9.9	8.5	9.0
最高分子量 (× 10 ⁴)/Da	80.51	79.28	75.9	117.8	123.29	131.45

表 2 不同处方明胶空心胶囊的崩解时间

胶囊组别	第一组（6 粒）					第二组（6 粒）					第三组（6 粒）					平均值		
处方 1	4	5	4	5	5	5	4	4	4	5	4	5	5	4	5	4	4	4.5
处方 2	7	7	6	7	6	7	7	7	7	6	6	7	7	7	6	7	6	6.6
处方 3	8	7	8	7	7	8	7	7	8	8	7	8	7	8	7	8	7	7.5

注: n=3 组, 每组 6 粒, 胶囊崩解时间单位为分钟

明胶, 送至胶囊客户制作明胶空心胶囊, 并对明胶空心胶囊的崩解时间进行检测。研究结果表明 (见表 2): 具有高凝冻强度和低黏度的专用明胶空心胶囊崩解速度较快, 平均崩解时间为 4.5 min。实验验证, 在相同凝冻强度下, 生物酶法生产的明胶黏度较低, 从而使得胶囊崩解速度更快。高凝冻强度与低黏度的明胶不仅保证了空心胶囊的力学强度, 还实现了明胶的快速崩解与溶解, 这对于空心胶囊的生产是较为合适的选择。生物酶法明胶的工艺特点决定了酶法明胶产品分子量、凝冻强度及黏度具有很好的可控性, 能够生产出高凝冻强度、低黏度的明胶, 因此表现出更好的溶解和崩解特性。^[8]

4 讨论

按照 2020 版《中国药典》四部中关于胶囊用明胶的检测方法, 对生物酶法制备提高明胶空心胶囊崩解时限专用明胶的各项指标进行了检测, 并对其分子量分布进行了分析。实验结果表明: 研究的提高明胶空心胶囊崩

解时限与药物溶出的专用明胶能够有效解决明胶空心胶囊崩解与药物溶出问题。通过这个实验, 发现酶法明胶可以突破传统骨明胶生产思维的局限, 实现针对不同需求的定制化生产, 满足并解决现有应用领域中的难题。此外, 这种定制化特点还有望拓展明胶的应用范围。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2020年版) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 胶囊用明胶.
- [2] Muyonga J H, Cole C G B, Duodu KG. Extraction and physico-chemical characterization of Nile perch (Lates niloticus) skin and bone gelatin[J]. Food Hydrocolloids, 2004, 18: 581-592.
- [3] 厉浩东. 明胶黏度与结构的关系研究[J]. 明胶科学与技术, 2019, 39(2): 91-100.
- [4] 张兵, 等. 酶解法制备骨明胶[J]. 明胶科学与技术, 2011(3): 133-134.

- [5] 张柔良. 碱法生产明胶技术[J]. 农技服务, 1994(10): 27-28.
- [6] 吴步顺, 等. 酸法明胶的生产工艺[J]. 明胶科学与技术, 1998(1): 31-36.
- [7] 张兵, 等. 酸法明胶、碱法明胶及酶法明胶的分子量分布分析[J]. 明胶科学与技术, 2012, 32(4): 180-189.
- [8] 刘松林, 等. 酶法明胶空心胶囊的性质研究与安全性分析[J]. 明胶科学与技术, 2020, 40(2): 55-59.