白皮书

选择正确的赋形剂以应对胶囊未来的挑战

LET'S SHARE CLEAR IDEAS ABOUT GELATIN

本白皮书概括胶囊制剂面临的关键挑战，并重点说明选择正确的赋形剂来优化软、硬胶囊中药物活性成分 (API) 递送的重要性。本书还阐述了为什么明胶是药物制造商的首选赋形剂，并客观的剖析了最新替代品的优点和缺点。本文讨论了硬胶囊的赋形剂主要是明胶、羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和普鲁兰多糖，而对于软胶囊的赋形剂，我们将讨论明胶和变性淀粉。

作者：罗赛洛 (Rousselot) 首席科学家Bjorn Vergauwen 博士

2017 年 7 月

Reaching Further Together

Rousselot

DARLING INGREDIENTS

引言

制药行业始终致力于满足患者的治疗需求。除了药物活性成分，赋形剂在制剂研发中也发挥着重大作用。药剂师不仅应熟悉医药产品的活性成分，还应熟悉其它组成成分。为了阐述药物胶囊原料的作用和表现，我们将介绍用于制造软、硬胶囊壳的赋形剂，并且客观性的进一步比较分析各自的优点和缺点。

全球空心硬胶囊市场 (包括制药和保健品) 预计将以 7.2% 的复合年均增长率 (CAGR) 增长，到 2022[1] 年将达到 21.3 亿美元的收入。在过去五年中，约 12% 的处方 (Rx) 药物和非处方 (OTC) 药物以硬胶囊 (图1) 剂型供给。另一方面，尽管软胶囊剂型在处方药领域受到一定的忽视，但是软胶囊市场仍将以5.5%的复合年增长率增长，到 2022[2] 年将增长至 7.55 亿美元。这主要是由于它在保健营养品市场[2] 中应用广泛，而且它对于特殊处方药具有附加价值，例如应对极低剂量药物 (<3 mg)、效力强的药物、激素和细胞毒性药物 (用于安全处理)、易被氧化的药物、以及难溶或不易渗透的药物。

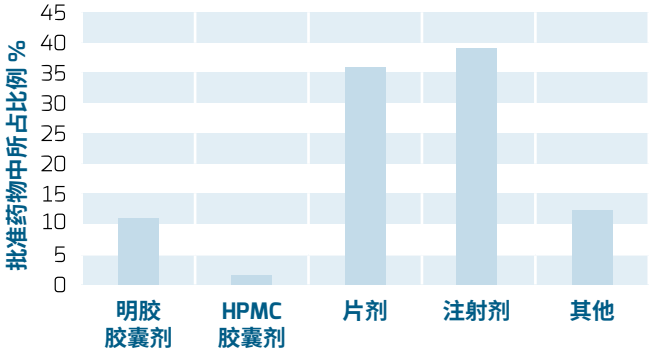

图 1 FDA 从 2011 年到 2017 年批准的药物剂型细分。

在随后的章节中，我们将回顾不同胶囊赋形剂的性能：作为市场领导者的明胶和它在硬胶囊中的两种替代品 - HPMC和普鲁兰多糖，以及在软胶囊中的替代品 - 变性淀粉。

重要考虑因素

影响赋形剂选择的主要因素是清洁标签、技术性能、生产效益和安全性。

[1] Empty capsule market by product, application & end user-global forecast to 2021[DB]. www.marketsandmarkets.com, May 2016
[2] Global soft gel capsules industry[DB]. www.hjresearch.com, June 2017

胶囊的应用日益广泛

胶囊剂型的广泛应用在很大程度上缘于其功能特性。相对于其他剂型（主要是片剂）的优势包括：制造工艺更简单，生产步骤更少，可以封装大多数类型的固体、半固体和液体药物，并且提供独特的颜色和形状结构来提高产品辨识度。除此之外，与片剂相比，胶囊更易让患者配合并服用，因为它们更容易吞咽并掩盖药物的不愉快味道或气味。

由于明胶功能强大，它已经在制药和保健营养品行业的软、硬胶囊中有超过100年的应用。胶囊制造始于 1834 年，一百多年来，明胶一直是生产软、硬胶囊安全且唯一的选择。

第一种商业上可行的明胶替代品直到2001年才出现，这是一种由变性淀粉（羟丙基淀粉）和卡拉胶复合而成的生产软胶囊壳的明胶替代品。第二年，制造硬胶囊壳的明胶替代品才被商业化，其以 HPMC 为主要成分，卡拉胶或结冷胶为凝胶助剂。这些被称为第一代HPMC胶囊，与最近才被商业化的不需要凝胶助剂的HPMC相比，在生产和性质方面不同。后者采用调整后的专利机械生产，被称为第二代HPMC胶囊。

BJORN VERGAUWEN 博士简介

Bjorn Vergauwen 博士是罗赛洛（Rousselot）首席科学家。他目前致力于研发项目的协调，主要专注在发掘明胶的未知潜能。明胶的有关生物物理和生物化学原理以及其在制药剂型中的使用等方面的专业知识为明胶在食品和药品中的应用提供了支持。

Vergauwen 博士在比利时 Ghent 大学获得生物化学博士学位。2014 年加入 罗赛洛（Rousselot）之前，他在 Ghent 大学作为博士后研究员参与了若干科研任务。他在该大学对酶学和结构生物学进行了长达 17 年的研究。

清洁标签和天然趋势

天然产品继续成为消费者期望的产品，对产品的货架吸引力具有直接影响。关于健康和保健营养的一项研究发现，“全天然”是高端食品的宣称之一，超过50%的受访者认为它是非常或中等重要的特性[3]。

随着天然趋势的流行，消费者对“经加工”产品的兴趣越来越小，现在正在寻求“清洁标签”产品，逐渐发展为“清晰标签”产品。这反映在宣称“清洁标签”的新食品和饮料产品发布数量上（见图 2）。“清洁标签”是一个未明确定义的术语，通常认为清洁标签的产品应使用可识别的原料，不含人造或化学原料，并添加可持续和天然获取的原料[4]。令人惊讶的是，人们经常错误地将植物来源与清洁标签相关联，但是一些适合素食者的植物来源产品可能经过高度加工，而无权使用清洁标签。在欧洲，产品只要添加了有E编号（添加剂）的原料，就不能被视为清洁标签产品。这种天然趋势首先在食品行业发展起来，现已扩展到胶囊制造，而保健营养品市场则引领该趋势。

本白皮书中介绍的所有赋形剂并非都是天然产品。依上述要求，明胶符合清洁标签要求；它是一种可识别和可持续的原料，因此可以为追求健康的保健营养品和药品的制造商提供额外的益处：无添加。普鲁兰多糖（和卡拉胶用作胶凝助剂）尽管在欧洲标注有E编码，在投入市场后基本被认为是天然成分。另一方面，相对较新的胶囊赋形剂 HPMC 和变性淀粉是化学处理获得的，它们在自然界中并不存在。这些赋形剂归类为添加剂，在欧洲有各自的E编号。传统上这些聚合物的粘合性能被用于建筑业 (HPMC) 或油田钻井作业时泥浆中的流体损失控制（变性淀粉），现在逐渐被用于制造软、硬胶囊以满足素食主义者的需求。这些成分分别从砍伐的树木 (HPMC) 或玉米作物（变性淀粉）中获得，用甲基和/或丙基部分醚化，并经历重度化学过程，所以它们理应属化学合成的原料。

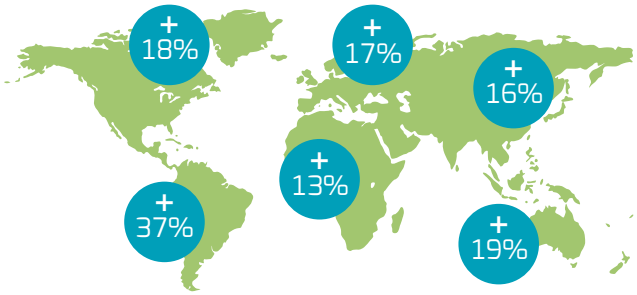

图2 全球定位清洁标签的新品呈两位数增长的区域
Top Ten Trends for 2017, by Innova Market Insights, Nov 2016.

普鲁兰多糖是由真菌出芽短梗霉通过发酵产生的聚合物，传统上用于制造口腔卫生产品中的食用膜。用普鲁兰多糖生产胶囊壳需要添加增塑剂或助溶剂（例如聚右旋糖、甘露糖醇或山梨糖醇）以避免脆性，并且需要凝胶剂（例如κ-卡拉胶或结冷胶）以适应明胶硬胶囊的生产设备（常规的蘸胶机）。

用明胶生产硬胶囊，需要添加的成分很少。明胶本身源于自然、且未经化学改性，没有E编号，是所讨论的几种赋形剂中唯一的一种符合清洁标签的。

安全选择

明胶是使用全球标准化工艺生产的赋形剂，对胶囊制造商而言依然具有吸引力，并能确保产品高质量要求，在制药业等高度监管行业中尤其重要。与许多其他原料（如 HPMC 或变性淀粉）的制造工艺不同，明胶生产工艺不会受到关于预防和控制化学工厂事故的欧盟Seveso机构指令的影响。此外，明胶遵循循环经济模式，它最大限度地提高肉类行业的产出，避免产生任何额外浪费。

[3] We are what we eat: healthy eating trends around the world[R]. Nielsen, Jan. 2015.
[4] Passport: clean label revolution: response of the ingredients industry[OL]. www.euromonitor.com, May 2016

最佳的技术性能

有若干标准可用于评价胶囊的整体性能。胶囊的机械阻力、脆性、透氧性和交联能力都是评价剂型适用性的关键指标。然而，胶囊壳的最重要属性是API（药物活性成分）释放水平和溶解速率。

药物释放/溶解

明胶由于其独特的多重功能和即时释放性能而广泛用于软、硬胶囊的生产。胶囊在胃中越早破裂，药物就越早被身体吸收。胶囊壳的崩解时间是填充需要立即释放的药物时需要考虑的最重要参数。考虑到此关键属性，对于硬胶囊而言，明胶和普鲁兰多糖胶囊是最佳选择，其次是第二代 HPMC 胶囊[5]（图3）。第一代 HPMC 胶囊的崩解时间是非常不可预测的，达到50% 释放率的时间范围可以从24min[5] 到超过2h[6]。与明胶硬胶囊壳的情况不同，来自不同制造商的第一代 HPMC 胶囊不可互换使用于不同用途，因此应避免使用这些胶囊壳来封装治疗用药物（以肠溶为目的除外）。

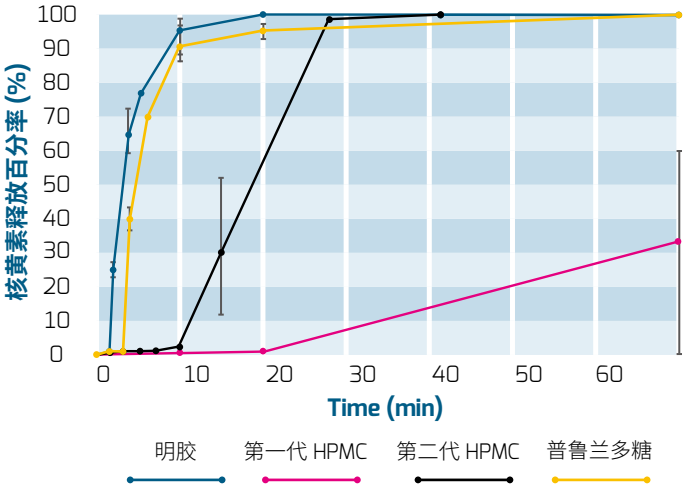

图3 不同原料制得胶囊的药物释放速度对比
罗赛洛（Rousselot）内部研究（比利时根特研发中心，2017 年 5 月）。
测定条件：在 pH 1.2、37°C、75 rpm 下的 0.1 M HCL 缓冲液中，1小时内从明胶、HPMC/胶凝助剂（第一代 HPMC）、HMPC（第二代 HPMC）和普鲁兰多糖/胶凝助剂胶囊释放的核黄素的平均百分比。竖条形表示方差，n = 3。

在美国药典关于膳食补充剂的崩解和溶出的章节（2040）中，规定了软胶囊的崩解测试方法，在此测试中，如果受试的所有胶囊在不超过 15 分钟内破裂，则满足要求。在罗赛洛实验室中，分别利用所购买的填充维生素 E（400 IU）的同一品牌的明胶和变性淀粉的两种软胶囊进行测试（0.1 N HCl, pH 1.5; n = 2）。结果明胶胶囊在 9.0 min和 9.5 min（平均 9.25min ± 0.35 min）时崩解，而变性淀粉软胶囊在 18.5min 和 36 min（平均 27.25min ± 12.37 min）时才崩解，不符合美国药典的要求。

交联

在交联反应中，两个或多个分子通过共价键连接。由于分子量同时增加，交联聚合物的溶解性可能会降低，影响胶囊的崩解时间，最终影响生物利用度。通常，蛋白质在某些醛存在时会发生交联。明胶作为蛋白质，也易受这种交联的影响，而 HPMC、普鲁兰多糖和变性淀粉则不受影响。

[5] Al-Tabakha M. M., Arida A. I., Fahelelbom K. M. S., et al. Influence of capsule composition on the performance indicators of hypromellose capsule in comparison to hard gelatin capsules[J]. Drug development and industrial pharmacy, 2015, 41(10):1726-1737

[6] Glube N., Moos L. V., Duchateau G. Capsule shell material impacts the in vitro disintegration and dissolution behaviour of a green tea extract[J]. Results in pharma sciences, 2013, 3:1-6.

然而，高品质的赋形剂和药活性成分中并不含醛，因此通常处方药和非处方药使用的硬胶囊不存在交联问题。另一方面，若填充在胶囊中的某些新鲜提取的、未纯化的或复杂的混合物，这些内容物中可能含有交联剂，会使胶囊壳发生反应[7]。为了最小化胶囊壳与这种保健品内容物相关的交联风险，罗赛洛已研发出克服此问题的创新性明胶[8]。

透氧性和透湿性

某些活性药物原料的稳定性比较复杂，并且对光、温度、湿度、pH和/或氧气敏感。对于这种活性药物来说，即使用不同赋形剂制得的胶囊壳氧透过率都显著不同，胶囊剂型也是最安全的选择。例如，明胶和普鲁兰多糖硬胶囊壳有着相当低的透氧性，而第一代和第二代 HPMC 胶囊壳的透氧性高达 50 倍以上[9]。氧敏感药物被包封在 HPMC 胶囊中时，建议将抗氧化剂添加在填充料中或将胶囊产品利用阻氧性包材进行包装，例如铝箔的泡罩包装[10]。由于没有顶部空间，软胶囊剂型是氧敏感 API（药物活性成分）的最安全剂型。而且，虽然甘油削弱了明胶的隔氧能力[11]，但是由于软胶囊的外壳厚度是明胶硬胶囊的五倍，因此其氧气通过速度是明胶硬胶囊的1/4~1/2。变性淀粉软胶囊的透氧性相关信息目前未见公开报道。

水蒸气与不同材料的胶囊壳以不同方式相互作用。普鲁兰多糖最吸湿，将普鲁兰多糖胶囊放在手中超过 30sec，会出现不想要的粘着感。HPMC 胶囊壳的平均水分含量是普鲁兰多糖硬胶囊壳和明胶胶囊壳的1/3，因此被认为是封装湿敏性 API 的合理选择。然而，研究未能证明这种选择的合理性[12]。事实上，明胶膜和 HPMC 膜具有近似的水蒸汽渗透性（~2.5 ng m/m2 s P）[13]。

脆性和机械阻力

相比 HPMC 和普鲁兰多糖硬胶囊，明胶胶囊更硬更强，具有更高的机械强度[13]。这种属性使得胶囊在填充期间，明胶胶囊出现较少的缺陷和较低的废品率。

普鲁兰多糖胶囊在低湿度环境中有着最低的拉伸强度，因此具有更高的壳脆碎性风险，其次是明胶和 HPMC 胶囊。

分别用明胶和变性淀粉生产的软胶囊，机械阻力都非常强，所以未见文献报告两者的差异。

[7] Lightfoot D. K. Capsule filling: answers to 10 common questions[OL]. www.cscpublishinginc.com, Tablets & Capsules.
[8] Thomas P. A. White paper: Producing the perfect soft gel[R]. Rousselot, 2017
[9] Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, 106:1453-1465
[10] Nagata S. Advantages to HPMC capsules: a new generation's hard capsules[J]. Drug Deliv. Technol., 2002, 2(2):35-39
[11] Hom F.S., Veresh S.A., Eber W.R. Soft gelatin capsules II: oxygen permeability study of capsule shells[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1975, 64(5):851-857
[12] Barhama A. S., Tewes F., Healy A. M. Moisture diffusion and permeability characteristics of hydroxypropylmethylcellulose and hard gelatin capsules[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 478:796-803
[13] Missaghi S., Fassihi R. Evaluation and comparison of physicomechanical characteristics of gelatin and hypromellose capsules[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2006, 32(7):829-838

运营效益

虽然胶囊剂型相对于其他剂型具有制造优势，但在确定运营效益时仍然需要考虑几个因素。在选择赋形剂时，必须仔细比较各自的加工性能、重量差异和成本效率，才能做出正确的选择。

加工性能

明胶的热可逆特性使其适合高水平的机械加工，单一明胶成分即可在蘸胶机（硬胶囊）或压丸机（软胶囊）上进行加工。这些机器已经过数十年的精心改良，适合用于快速和稳定的生产。而第一代 HPMC 胶囊和普鲁兰多糖胶囊的制造需要第二种胶凝剂以满足蘸胶机制造工艺的粘度要求。第二代 HPMC 硬胶囊无法在标准蘸胶机上来制造，而需要能调节模针温度的特殊设备（这又是一笔巨大投资）。另外，HPMC 和普鲁兰多糖胶囊的制造没有明胶胶囊那样简单，工艺时间更长，最终成品的重量更重，且重量波动更大。

同样，利用变性淀粉和卡拉胶替代明胶来制作软胶囊，也需要对机器进行改造（例如用融化-挤出设备替代明胶胶液保温系统）。市场上普遍存在的不同形状和不同尺寸的软胶囊均是在明胶软胶囊工艺制得，而用变性淀粉来制造软胶囊，橄榄型 12 号模具是它的尺寸极限。

成本效率

考虑到整体制造成本，第一代 HPMC胶囊的原材料成本约为明胶的四倍，且制造成本是其三倍[14]。另外，HPMC胶囊的原材料成本占总成本的50-60%，而在明胶硬胶囊中，原料成本仅占到45-50%。与HPMC 硬胶囊相比，同样制造一批硬胶囊，用明胶所需的原料至少少用40%。

重量差异

普鲁兰多糖硬胶囊比 HPMC硬胶囊具有更稳定的个体重量（参见表1）。明胶胶囊是所检测的不同赋形剂硬胶囊中重量最稳定的。从市面购得的不同赋形剂的VE软胶囊，虽然重量相似，变性淀粉/卡拉胶软胶囊的稳定性略高于明胶软胶囊。

表1 不同材质硬胶囊和VE软胶囊的平均重量及稳定性 (n=50)
罗赛洛内部研究资料 (比利时根特研发中心，2017年5月)

	明胶硬胶囊 (尺寸 1)	第一代HPMC硬胶囊 (尺寸 1)	第一代HPMC硬胶囊 (尺寸 0)	普鲁兰多糖硬胶囊 (尺寸 1)	VE明胶软胶囊	VE变性淀粉软胶囊
平均值 (mg)	71.3	79.0	95.9	79.1	1055	1085
标准差 (mg)	1.2	2.4	3.1	1.7	22	5.1
相对标准偏差 (%)	1.7	3.0	3.2	2.2	2.12	0.47

[14] Gelatin capsules have technical advantage over HPMC capsules: PHD Chamber to DCGI[OL]. www.business-standard.com, June 2016

结论

胶囊行业的不同挑战使得新的胶囊壳赋形剂进入市场。所有壳赋形剂都展现不同的特征。面对胶囊行业日益增长的清洁标签需求、成本上涨、运营效益的高度重要性、复杂的填充料和严格的监管等等这些挑战，明胶显示了它永不过时，不可或缺的地位。

下表总结了本白皮书的要点。

胶囊类型	硬胶囊			软胶囊	
	明胶	HPMC	普鲁兰多糖	明胶	变性淀粉
消费者偏好					
合成 / 化学改性	否	是	否	否	否
可完全吸收	是	否	否	是	否
清洁标签 / 没有 E 编号	是	E464	E1204	是	E1440
清真/犹太认证	是	是	是	是	是
素食主义	否	是	是	no	是
技术方面					
药物活性成分的快速释放	++	--(HPMC1) +(HPMC2)	++	++	--
交联灵敏度	-	++	++	-	++
抗脆性	+	++	-		
阻止氧气渗透能力	++	--	++	++	没有可用数据
机械阻力	++	+	++	++	++
运营效益					
加工性能	++	+	-	++	-
使用成本	++	--	--	++	-
重量差异	++	--	+	+	++

从 ++ 巨大优势到 -- 负面影响

罗赛洛和 Peptan® 销售人员联系信息：

关于罗赛洛. Reaching Further Togehter.

罗赛洛隶属达凌配料，罗赛洛是全球领先*的明胶和胶原蛋白肽的生产商。罗赛洛在全球范围内销售的胶原蛋白肽都冠有Peptan®品牌，我们与遍布世界各地的罗赛洛客户以合作伙伴的方式一起工作，开拓先进的生产工艺和创新优良的解决方案。我们帮助客户实现他们的目标，使他们能够创造世界一流的药品、食品和营养产品，以激发和满足当今消费者不断变化的需求。

* 明胶全球战略业务报告，全球行业分析公司，2016年11月

版权所有。未经 Rousselot 事先书面许可，不得以任何形式或通过任何方式复制、分发或翻译本手册的任何部分，或将其存储在数据库或检索系统中。Rousselot 单独保留本手册全部内容的版权，以及本手册中所述全部产品名称的知识产权与产品本身的知识产权。本手册中的任何内容均不构成任何 Rousselot 知识产权的许可（明示或暗示）。未经 Rousselot 事先书面同意，不得复制或使用产品名称、图像、图形和文本。Rousselot 并未在此对任何信息的准确性、可靠性或完整性做任何明示或暗示表述或保证，也不会为任何信息承担任何直接或间接法律责任。本信息的使用将由您自行判断并承担风险。

© Rousselot BV. - Pictures: Rousselot©, Shutterstock, iStockphoto - Design: wearewim.com - 09-2017 - V2.0

罗赛洛总部:
Rousselot B.V. Kanaaldijk Noord 20 5691 NM Son The Netherlands
Phone: +31 499 364 100 gelatin@rousselot.com

罗赛洛中国:
上海市徐汇区漕溪北路18号上实大厦25楼A-B座 200030
+86 21 6427 7337 Peptan@rousselotchina.com

rousselot.com

Rousselot

DARLING INGREDIENTS