

# 中药软胶囊及抗囊壳老化研究进展

郑雅楠

天津药物研究院, 天津 30019

**摘要:** 中药软胶囊制剂具有药物剂量准确、生物利用度高和使用方便等优点, 日益受到人们的关注, 具有不可比拟的研究开发利用价值。综述国内外对中药软胶囊制剂技术的研究, 探讨了目前存在的突出问题——囊壳老化崩解迟缓, 并针对该问题总结了一系列解决途径, 使中药软胶囊制备技术得到完善。

**关键词:** 中药软胶囊; 囊壳; 抗老化

**中图分类号:** R283.65 R944.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)04-0289-04

## Research progress in anti-aging of soft capsules shell of Chinese materia medica

ZHENG Ya-nan

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Soft capsules preparation of Chinese materia medica has attracted people's attention because of its accurate drug content, high bioavailability, and ease of use, and has an unparalleled value of research and development. This article reviews the analyses of domestic and foreign technology of the soft capsules of Chinese materia medica, studies the existing outstanding issues—the collapse of the capsule shell with slow disintegration, and summarizes a series of solution for the problems, so that the soft capsule preparation technology of Chinese materia medica has been improved.

**Key words:** soft capsules of Chinese materia medica; capsule shell; anti-aging

软胶囊剂也称为软胶丸剂, 是将一定量油状药物、药物溶液或药物混悬液、糊状物甚至药物粉末定量压注并包封于弹性软质胶膜中而制成的固体制剂。其具有生物利用度高、密封安全、剂量精确、外型美观等特点, 目前已广泛用于制药、食品、化妆品及家庭用品、化工等行业<sup>[1]</sup>。在中医药领域中多用于非水溶性、对光敏感、遇湿热不稳定、易于氧化和挥发性较强的药物。中药软胶囊制剂具有极大的开发与应用价值, 现已广泛应用于中药研究中<sup>[2-4]</sup>。但由于中药成分复杂, 软胶囊制剂成型辅料特点, 囊壳老化问题成为限制中药软胶囊制剂发展的主要问题, 本文对近年来对中药软胶囊囊壳老化崩解迟缓的影响原因及解决途径进行了探讨。

### 1 软胶囊国外研究现状

目前, 软胶囊制剂作为继片剂、针剂后发展起来的一种新剂型, 在国外发展迅速, 现在全球已拥有转模式软胶囊制造机 1 000 余台, 年产量高达 10 万亿粒, 品种多达 3 000 余种。美国是当今全球最

大的软胶囊生产国, 销售量居世界之首, 其次为德国、英国。目前全球软胶囊销售额约 100 亿美元, 其中滋补营养品占的比例较大, 最多时达 70% 以上, 并且多由专业性生产商完成, 在发达国家具有广阔的市场<sup>[5]</sup>。

### 2 软胶囊国内研究现状

我国软胶囊制剂研究生产起步较晚, 始于 20 世纪 40 年代, 在 70 年代前期均使用平板模半自动软胶囊压丸机, 采用模压法生产, 设备落后且产品质量差。80 年代以来, 软胶囊生产厂纷纷引进并仿制了旋转式全自动软胶囊机, 软胶囊的生产能力、技术水平、产品质量有了发展和提高, 逐步摆脱了落后的手工操作, 向机械化、自动化方向发展。目前我国已拥有软胶囊制造机 100 余台, 约占世界 10%, 其中有半数是从美国、日本、英国、意大利和澳大利亚等国进口的。生产厂家由几家发展到近百家, 年产量近亿粒, 约占世界 10%, 且品种较以前有大幅度增加。

收稿日期: 2011-05-16

作者简介: 郑雅楠, 助理研究员。E-mail: zhengyn@tjipr.com

### 3 中药软胶囊发展及特点

1989年,中新药业天津达仁堂制药厂历经5年独家研制的中国首创的复方软胶囊制剂品种——藿香正气软胶囊<sup>[6]</sup>问世以来,中药软胶囊品种的开发热潮一直持续不退,并有愈演愈烈之势。中药软胶囊品种发展迅速(如香砂养胃软胶囊、麻仁软胶囊、柴黄软胶囊、复方丹参软胶囊和复方鱼腥草软胶囊等),改变了西药软胶囊一统天下的局面。根据临床需要分为口服和外用制剂,口服制剂有胃溶、肠溶、咀嚼型、缓释和骨架型等;外用制剂有眼、耳、鼻等局部应用管型、直肠或阴道用栓剂型等。根据国家食品药品监督管理局药审中心的统计,目前申报中药软胶囊的品种数目多达600个,申报企业有300余家,在我国软胶囊剂的发展史上是一个新的突破和转折。

西药软胶囊成分单一、剂量小,且大多为油状药物或疏水性药粉,易于制成油溶液,不需加入太多的赋形剂,质量易控制;而中药有效成分复杂,服用量大,吸水性强,内容物制备比较复杂,同时由于软胶囊对生产设备要求高、专业性强,规模不等的大小企业盲目引进各种生产线必然导致软胶囊药品质量参差不齐,因此品种选择、制剂工艺处方是否合理,直接影响药品疗效和安全性。

中药软胶囊制剂多适用于以下药物:(1)非水溶性药物<sup>[47]</sup>;(2)对光敏感、遇湿热不稳定药物,易氧化和挥发性的药物<sup>[8]</sup>;(3)生物利用度差的药物<sup>[9]</sup>。实验证明,口服制剂的生物利用度,以内容物为溶液的软胶囊最好,混悬液次之,再次为含颗粒的硬胶囊,最差为片剂<sup>[10]</sup>;此外还具有掩盖药物不良气味的作用<sup>[11]</sup>。

中药软胶囊具有以下特点:(1)纯中药制剂,不含糖,便于老年人及糖尿病患者服用;(2)有效成分质量分数高,最大限度提取和保留了挥发性有效成分;(3)生物利用度高,采用先进的制备工艺,内容物为高科技萃取精华,杂质少,不含生药粉,更易符合卫生学指标;(4)进入胃肠迅速崩解被人体吸收,达到有效血药浓度而显效;(5)由压制法或滴制法制备,一次成型,全封闭剂型,避免久置后出现崩解不合格现象;(6)口感好,掩盖了药物中挥发性成分的不良气味,便于服用;(7)服用量少,携带方便<sup>[12]</sup>。

### 4 中药软胶囊突出存在的问题

中药软胶囊制剂与丸、散、片、颗粒等剂型相

比具有生物利用度高、密封性好、装量准确、外形美观等特点,但同时制剂制备过程中的众多问题也凸显出来,如贮存期间出现崩解迟缓、溶出不合格、囊壳渗漏、粘连、物料迁移等问题,其中较为突出也最为普遍的就是在储存期出现囊壳老化造成崩解或溶出延迟现象。

软胶囊囊壳材料分为两类,即胶体材料与非胶体材料。胶体材料即明胶,是构成囊壳的主要成分,非胶体材料包括增塑剂及抗氧化剂、防腐剂等添加剂。近年来研究发现以明胶为囊壳主要成分的中药软胶囊在贮存期内崩解时限不合格,是由明胶老化引起的,主要有以下几方面原因。

#### 4.1 明胶质量及其产生的交联反应

明胶为囊壳的主要成分,其质量对软胶囊的崩解有直接的影响,因此生产中应尽量选用质量较好的明胶。明胶的氧化和低分子醛类物质是导致交联反应的主要因素。明胶是由胶原蛋白水解而来的多肽片段,其分子中的氨基酸(主要是赖氨酸和精氨酸)所含有的侧链基团,在发生氧化或自氧化反应时形成醛基,促发交联反应,引起明胶结构中的胶原胶束发生变性,使软胶囊难于溶解,溶出时间明显延长。

#### 4.2 囊壳含水量的影响

研究认为软胶囊壳的含水量对崩解时限有一定影响。囊壳含水量与崩解时间成正比,囊壳水分的增多可能加速明胶自身的氧化,使囊壳老化加快,导致崩解时间延长。Hom等发现软胶囊膜的氧穿透能力直接与囊膜含水量成正比。

#### 4.3 囊壳非胶体材料的影响

研究表明,囊壳辅料会对软胶囊的崩解产生一定影响。氧气对以甘油为增塑剂的胶囊壳的穿透力比含其他增塑剂的要强,因而使用山梨醇等多元醇作增塑剂能降低氧穿透力从而防止囊壁过快老化。

丙二醇、山梨醇、氧化铁、二氧化钛等在储存过程中容易被氧化,形成一些低分子醛类物质,加速明胶的交联反应,从而延迟软胶囊的崩解。

#### 4.4 内容物的影响

中药软胶囊的内容物成分复杂,内容物中的水分可从分散介质中向囊壳迁移,另外内容物常含有防腐剂、脂肪类物质和聚乙烯类等化合物,如聚乙二醇、聚乙二醇醚、脂肪醇或酚、聚氧乙烯甘油酯和非离子表面活性剂(聚山梨酯、饱和脂肪酸等),这些化合物会发生自氧化反应,形成分子量较大的

醛,后者能与明胶反应生成交联产物导致体外溶出速率降低。

#### 4.5 温度、湿度和光线的影响

温度在环境影响因素试验中对软胶囊崩解影响较大,软胶囊剂长期储存于 40 °C 时明胶网状结构中的胶原胶束发生变化,其结构剧烈改变,促使明胶蛋白质自氧化交联以及增加聚乙二醇 400 等辅料中低分子醛类物质产生;湿度对软胶囊崩解也有一定影响,高湿条件下氧气更容易穿透明胶分子,从而加速对明胶的氧化作用;光照条件对软胶囊的崩解影响也较大,强烈的紫外线或可见光照射可以加速明胶的自氧化,使明胶分子变性,导致体外溶出速率降低。

### 5 抗中药软胶囊囊壳老化研究

针对中药软胶囊在贮存期内崩解时限不合格的突出问题,药剂工作者通过研究从以下几方面采取有效措施,以提高软胶囊的质量。

#### 5.1 处方的改进

经实验证实,空气中的氧气是导致明胶老化变性的直接原因之一,在囊壳配方中加入少量的抗氧化剂可以抑制醛类或含醛的液体(如香精)囊壳内壁成膜;加入适量的酸,可增进胶囊壳的溶解性和防止明胶被醛类鞣化影响囊壁的溶解度;加入山梨糖醇或山梨糖酐,可以使软胶囊的硬化速度延缓,加入环糊精也可改善软胶囊的崩解;加入遮光剂降低囊壳透光性也是常用方法之一;此外,近年来有研究人员将酰化明胶、液态聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮 3 种成分制囊壳,所制胶囊长期存放不会出现硬化现象,在抗囊壳老化工作中也取得一定进展。

刘建平<sup>[13]</sup>曾对软胶囊崩解迟缓现象的机制进行过初步研究,通过分别测定甲醛处理后明胶胶片的平衡溶胀量、蛋白质溶出量和氨基酸残基量,考察常用附加剂对明胶中氨基酸残基量得影响。结果表明,平衡溶胀量、蛋白质溶出量和氨基酸残基量之间呈良好的线性关系。软胶囊的崩解迟缓与明胶中氨基酸残基量有关,加入丙二醇和山梨醇可使明胶中氨基酸残基量显著下降,加入甘氨酸和焦亚硫酸钠则含量降低的幅度较小,加适量有机酸,如富马酸可以提高软胶囊的崩解性能。许汉林等<sup>[14]</sup>在研究软胶囊囊壳中醛类及鞣酸对软胶囊崩解性能的影响中发现,含甲醛的明胶胶片崩解时间超过 3 h,添加富马酸后,胶片的崩解时间明显缩短,不同浓度的富马酸均可使胶片在规定时间内崩解。囊壳处

方配比对其溶解速率的影响方面,马昆等<sup>[15]</sup>通过指示剂和均匀试验法考察了明胶与甘油质量的比例,聚乙二醇 400 的量以及二氧化钛的量对其溶解速率的影响规律并优化了囊壳处方。结果显示,明胶与甘油之比、聚乙二醇 400 的量对结果影响最大,明胶与甘油之比为 1:0.85,聚乙二醇 400 的用量为明胶的 5.86% 时,囊壳有最大的溶解速率。

#### 5.2 新材料的应用

研究表明,中药内容物严重影响了中药软胶囊的囊壳老化,限制了其广泛使用。同时随着目前英法两国及世界各地相继出现疯牛病、口蹄疫等事件,人们开始对用牛等动物皮骨制取的明胶原料产生不安全感,并且视牛为神的佛教及伊斯兰教教徒和素食主义者也不能安心使用未标明动物来源的明胶产品,这些都迫切需要非动物成分的软胶囊壳,非动物成分的软胶囊更安全,对于满足宗教及民族的生活习惯具有重要的意义<sup>[16]</sup>。

一项中国专利(申请号 03118997.0)描述了一种复配天然植物胶,其组成为:瓜耳胶质量分数为 80%~90%、卡拉胶质量分数为 5%~10%、黄原胶质量分数为 5%~10%。分别粉碎至 80~100 目后,混合均匀即得。由此制备的软胶囊可用于装填易吸湿的药物,在储存期间崩解时限不会明显延长<sup>[17]</sup>。

1995 年英国 Bioprogress 工业公司的研究人员发现了一种新胶皮,是用水溶性可生物降解的羟甲基纤维素制成的,命名为“x 胶”。试验结果表明,利用 x 胶加工的软胶囊制剂外膜具有高弹性和坚韧性。更可喜的是,x 胶可任意添加藻酸酯、PVA 或其他成分以改变软胶囊外膜的物理性能(如加工成水溶性、冷水可溶性以及非水溶性等外膜材料),而这一点恰恰是传统明胶所无法比拟的。换言之,x 胶的加工工艺性能要大大优于传统明胶原料。x 胶作为药用辅料的潜在用途包括:可加工成双层软胶囊(如胃溶、肠溶两种不同性质的双层软胶囊制剂);x 胶适于加工双层涂膜高氧化产品的软胶囊,可适当添加含氮物质阻止氧气进入软胶囊内,故可大大提高高氧化产品软胶囊的贮存期。x 胶的问世是 20 世纪末药用辅料工业的一大新进展。

淀粉软胶囊是最近几年刚刚兴起的药物制剂方法,淀粉经过改性同多元醇一起挤出塑化,压延成片材,然后采取热压成型的生产工艺方法压制成软胶囊。淀粉软胶囊制剂上市后发现淀粉软胶囊壳能够保持较为稳定的性能,如硬度、弹性以及外观形

状等,并且具有良好的阻隔性能,药物化学性质稳定,长期放置崩解性能良好<sup>[18]</sup>。

此外,结冷胶<sup>[19]</sup>、甘露聚糖胶<sup>[20]</sup>、复配胶等多个非明胶软胶囊专利申请成功,但未有产品上市,非明胶软胶囊工业化生产的可行性、产品稳定性还需进一步研究。

### 5.3 新技术的开发

**5.3.1 防水抗溶软胶囊的研制** 其结构分为3层,中间一层为甘油明胶制成的软胶囊,在软胶囊内壁涂有一层防水薄膜,若产品是销往长期干旱的干燥地区,则在软胶囊的外壁也涂布一层防水薄膜。含有水分的内容物置于软胶囊腔之中。

**5.3.2 可生物降解的软胶囊研制** 这是一种具有生物可调节性的软胶囊。其特征在于在体外环境下对水稳定,不溶胀、不破裂,在体内胃肠道的环境下可崩解释放出药物。其所用的囊材的配方组成为下列辅料按一定的数和量的组合:聚丙烯酸树脂、含有各种修饰基团的纤维素类、不同相对分子质量的聚乙烯吡咯烷酮、各种丙烯酸烷酸酯、各种脂肪酸及其脂肪酸酯;其他高分子材料,如淀粉类、海藻酸及其盐类、各种植物油及其脂肪酸酯、不同分子量的聚乙二醇等。

### 5.4 其他方面

软胶囊的制备过程相对复杂,囊壳的厚度、软胶囊洗丸用溶剂的选择、干燥过程的温度、湿度控制以及干燥时间的控制等都对软胶囊的崩解有一定的影响;软胶囊在储存过程中,外界环境因素对软胶囊的崩解时限也有较大的影响,应尽量在低温、低湿、避光的条件下储存<sup>[21]</sup>。

## 6 展望

本文通过对中药软胶囊特点的分析,深入探讨了影响中药软胶囊制剂发展的主要影响因素——囊壳老化,并对近年来研究的解决途径进行了归纳总结,对中药软胶囊制剂的研究具有一定的指导意义。

从目前国内外市场来看,中药软胶囊制剂在品种、数量、用途、外观等方面都未能满足需求,发展空间巨大,中药软胶囊的研究尚处在起步阶段,制备中药软胶囊的技术要点和现存问题都还需深入的探讨和总结,随着中药软胶囊的生产技术日益完善,中药软胶囊剂必将有一个广阔的前景。

### 参考文献

[1] 石绍富,韩豪,刘新,等.软胶囊制备工艺研究现

状[J].中国生化药物杂志,2011,32(1):76-78.

- [2] 王玉英,戴德雄,朱莹.克咳软胶囊制备工艺的研究[J].中草药,2010,41(6):922-923.
- [3] 吴怡,宋风武,张志奇,等.麻仁软胶囊药理和临床研究进展[J].中草药,2010,41(9):1575-1577.
- [4] 解学星,胡雅萍,刘毅,等.鼻渊舒软胶囊的质量标准研究[J].中草药,2010,41(10):1645-1648.
- [5] 徐莲英,候世祥.中药制药工艺技术解析[M].北京:人民卫生出版社,2003.
- [6] 只德广,岳南,陈芙蓉,等.藿香正气软胶囊治疗功能性消化不良的机制研究[J].现代药物与临床,2010,25(4):282-285.
- [7] 张彦廷,柯向梅.银杏叶软胶囊的经验配方及制法[J].广西中医学院学报,2006,9(2):73-74.
- [8] 张静,王冀民,于凯.选用优质明胶改善软胶囊的崩解[J].天津药学,2004,16(5):5-7.
- [9] 李庭富,王彬.银杏叶软胶囊与银杏叶片治疗冠心病心绞痛的临床比较[J].实用药物与临床,2006,9(1):29-30.
- [10] 杨旭,孙颖,郭军.浅谈中药软胶囊制剂的研究[J].黑龙江医药,2010,3(4):590-592.
- [11] Gill J, Feinberg J. Saquinavir soft gelatin capsule: a comparative safety review [J]. *Drug Saf*, 2001, 24(3): 223-232.
- [12] 白冰.中药软胶囊研究概述[J].黑龙江医药,2010,23(2):262-263.
- [13] 刘建平,马旭,翁凌骥.软胶囊崩解迟缓现象机理的初步研究[J].中国医药工业杂志,2005,36(2):81-88.
- [14] 许汉林,黄成刚,吴志明.醛类及鞣酸对软胶囊稳定性的影响[J].中国中医药信息杂志,2007,14(8):52-53.
- [15] 马昆,赵文惠,高晓黎.均匀实验设计优选软胶囊胶皮处方[J].医药导报,2005,24(11):1046-1047.
- [16] 蔡楠,涂家生.非明胶软胶囊研究进展[J].药学与临床研究,2008,16(3):208-212.
- [17] 范友灵,王黎明,彭宏俊,等.复配天然植物胶及其在软胶囊制备中的应用[P].1449747A,2003-10-22.
- [18] 刘凯培,焦丹丹,张发勇.淀粉软胶囊壳水分及阻隔性能稳定性研究[J].时珍国医国药,2007,18(2):439-440.
- [19] 李璠,朱家璧.新型高分子材料结冷胶的性质和应用[J].中国药业,2007,16(9):1-3.
- [20] Gennadios A. Non-gelatin substitutes for oral delivery capsules, their composition and process of manufacture [P]. US: 6214376. 2001-04-1.
- [21] Kolcak J, Stuchlik M, Rabiskova M. Migration of water in soft gelatin capsules [J]. *Ceska Slov Farm*, 2003, 52(4): 181.