新型软胶囊囊壳材料的研究进展

陶晓倩[1]，孙佳彬[1]，雷静文[2]，程　岚[1]，张纯刚[1,2,3]*

（1. 辽宁中医药大学药学院，辽宁大连 116620；2. 长治医学院药学系，山西长治 046000；
3. 祈蒙股份有限公司，内蒙古赤峰 024330）

摘要：软胶囊剂在生产、运输及贮存过程中可能出现一系列稳定性问题，如粘连、渗漏、崩解迟缓等，使有效期大幅缩短。软胶囊囊壳在遇到高温、高湿、紫外辐射、γ-辐射和快速干燥等物理条件或遇到醛类、酮类、亚胺等化学物质时都有可能发生交联老化，引发上述稳定性问题。研发新型软胶囊囊壳材料有助于改善上述问题。文章按照软胶囊囊壳材料的来源进行分类，介绍了动物、植物、微生物来源以及改性和合成的囊壳材料的研究进展，为改善软胶囊在有效期内出现的稳定性问题提供参考。

关键词：软胶囊；囊壳材料；稳定性；崩解

中图分类号：R944.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）09-1310-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.004

Research Progress of New Soft Capsule Shell Materials

TAO Xiaoqian[1], SUN Jiabin[1], LEI Jingwen[1], CHENG Lan[1], ZHANG Chungang[1,2,3]*

（*1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116620;
2. Dept. of Pharmacy, Changzhi Medical College, Changzhi 046000; 3. Qimeng Co., Ltd., Chifeng 024330*）

ABSTRACT: Soft capsules may encounter a series of stability problems in the processes of production, transportation and storage, such as the adhesion, leakage and delayed disintegration, which greatly shorten the shelf-lives of soft capsules. High temperature, high humidity, ultraviolet radiation, γ-radiation, rapid drying and other physical conditions or exposing to aldehydes, ketones, imines and other chemical substances will cause cross-linking and aging of soft capsule shell, inducing above stability issues. Developing new types of soft capsule shell material might improve the aforementioned issues. In this review, new soft capsule shell materials are classified according to sources, the research progress of animal-, plant- and microbial-derived materials, as well as modified and synthetic shell materials are introduced, hoping to provide a reference for improving the stability of soft capsules during their shelf-lives.

Key Words: soft capsule; capsule shell material; capsule shell colloidal material; disintegration

软胶囊是指将一定量的药物和辅助品压注或包裹在弹性软质胶层中制成的固体药剂，也称为软胶丸剂[1]。软胶囊发展至今品种多样，如肠溶性软胶囊[2]、缓控释软胶囊[3]等。与传统制剂相比，软胶囊具有诸多优势，包括安全性高、疗效显著、生物利用度高；富有弹性和可塑性，可抗潮湿、抗氧化，从而提高药物的稳定性；能掩盖药物不良气味，患者依从性高[4]。软胶囊的独特性质能最大限度保留挥发性有效成分，在医药、化妆品、保健品领域[5]具有较大的开发与应用价值。但软胶囊也存在一些问题，如粘连、渗漏、崩解迟缓、老化等，影响其质量与疗效。因此，开发新型软胶囊囊壳对软胶囊

收稿日期：2022-08-17

基金项目：国家重点研发计划项目（2018YFC1706903）、内蒙古自治区科技重大专项（2021ZD0017）、辽宁省自然科学基金指导计划项目（2019-ZD-0968）、中医脏象理论及应用国家教育部重点实验室一般项目（zyzx1809）、沈阳市中青年科技创新人才项目（RC200204）

作者简介：陶晓倩（1997—），女，硕士研究生，专业方向：中药新剂型、新技术。

通信作者：张纯刚（1985—），男，硕士生导师，副教授，从事中药新剂型、新技术及体内药物分析研究和保健食品开发研究。

E-mail gaogaoii123@163.com

剂的应用和发展具有重大意义。

1 现存问题

1.1 粘连

软胶囊的粘连是指软胶囊与包装容器或软胶囊间黏结在一起的现象。这是因为绝大部分软胶囊的囊材中都含有明胶（熔点较低）和甘油（有一定黏性）。在流通或贮存过程中，若环境温度过高或软胶囊受到太阳光照射，其囊壳会软化甚至熔化，进而发生粘连。此外，明胶具有吸湿性，易受水分及湿度的影响而变质，使软胶囊出现粘连[6]。李亚冰等[7]报道，在温度较高的情况下，甘油含量高的囊壳会导致软胶囊粘连在包材上。

1.2 渗漏

渗漏是指软胶囊在贮存期间发生的内容物损失，且由于内容物中含有较多油脂，这种现象也被称为渗油。渗漏的产生主要与以下 3 个方面有关。

1.2.1 软胶囊囊壳

大部分软胶囊的囊壳以明胶为主要材料，而明胶是一种亲水性化合物，吸湿性强，会吸收环境及内容物（如中药浸膏）中的水分而引起软胶囊软化、变形，甚至渗漏[8]。

1.2.2 软胶囊内容物

内容物中提取物颗粒的粒度与渗漏有关。杨旭等[9]观察了显微镜下渗漏与未渗漏软胶囊的接缝处，观察到渗漏软胶囊囊壳的接缝处存在较大的颗粒，使接缝处形成空隙，导致漏液，而未渗漏胶囊内容物中不存在较大颗粒，说明内容物中的大颗粒可能会导致软胶囊渗漏。为避免软胶囊发生渗漏，韩爱锋[5]提出在工艺过程中浸膏粉末的粒径应控制在（150±6.6）μm 以内。内容物黏度较大也会造成软胶囊的渗漏。当黏度较大时，内容物无法被全部注入软胶囊中，而洒落或粘连在喷体或模具上的内容物可导致软胶囊接缝处封口不严，出现渗漏[5]。此外，偏酸性的内容物会使明胶水解而导致渗漏，因此应将内容物 pH 值调节至适宜范围内。

1.2.3 软胶囊囊壳的生产工艺

在软胶囊生产过程中，化胶罐、压丸机、模具、喷体等的参数设置不当均会导致软胶囊渗漏[5]。黄敏鑫[10]对大豆磷脂软胶囊的生产技术进行改进，以改善其渗漏现象。研究表明，选择黏度 1 200 mPa·s 的大豆磷脂、2.6 Pa·s 的胶液、180g 冻力的皮明胶（4.2 mPa·s）[或 180g 冻力的骨明胶（4.5 mPa·s）] 进行生产，所得皮明胶大豆磷脂软胶囊每万粒中有 5 粒漏油，而骨明胶大豆磷脂软胶囊每万粒中有 2 粒漏油，说明黏度较高的明胶，出现漏油情况的较少。

1.3 崩解迟缓

软胶囊崩解迟缓主要是由囊壳成分明胶发生交联反应引起的老化导致，是明胶分子中的氨基酸（主要是赖氨酸和精氨酸）自氧化交联和外界（一般指内容物）引入的低分子醛类物质交联这 2 种反应综合作用的结果[11—12]，后者对软胶囊崩解的影响较大，可导致软胶囊在贮存期崩解或溶出迟缓[13]。

口服药物在体内发挥疗效很大程度上依赖于胃肠液的渗透性及溶解性[14]，而软胶囊存放一段时间后会出现囊壳老化、崩解迟缓等现象，溶出度也相应降低，进而影响药物在体内的吸收。

2 新型囊壳胶体材料

目前构成软胶囊囊壳的主要成分是胶体材料，包括动物来源囊材，天然植物来源囊材，微生物来源囊材，半合成、合成高分子材料，复配囊材等。选择适当的胶体材料，对于保证药物与软胶囊的质量稳定性具有重要意义。

2.1 动物来源囊材

2.1.1 改性明胶

明胶是从动物皮、骨等原料中提取的，因可有效隔绝氧气并具有良好的透明度和成膜性等性质[15]，已作为软胶囊囊材被广泛应用。然而，随着软胶囊剂型的广泛应用，以明胶为囊材制备的软胶囊缺点越发突出，如老化、崩解迟缓等问题。

改性明胶通常是通过有机酸与明胶分子的活性氨基发生酰化反应而得到的[16]，能有效防止明胶分子结构中的氨基和内容物中醛基发生交联反应，从而缩短崩解时间、提高软胶囊的稳定性。付慧敏等[17]利用琥珀酸酐与明胶氨基的反应对明胶进行改性。通过封闭氨基、降低明胶中的游离氨基含量等方法获得的改性明胶具有优异的抗甲醛性能，且

力学性能良好，可有效延缓软胶囊的交联老化现象。KUNIHIRO 等[18]制备了含 50%以上改性明胶的软胶囊，长期贮存后崩解时间未见明显延长。此外，明胶还可通过物理和共混方式来改性，如表 1 所示。改性明胶是现今应用较广泛的新型软胶囊囊壳，但其原料来源依然是猪、牛的皮、骨等，来源复杂、溯源性较差和生物传染性危害等缺点依旧束缚着改性明胶的发展。

2.1.2　鱼明胶

据报道，鱼明胶（特别是温水鱼胶）具有与猪明胶相似的特性，因此被认为是哺乳动物明胶的替代品[19]。鱼明胶是从鱼类废弃物（如皮肤及骨头）中提取的，无携带疯牛病病毒的风险，同时还可被伊斯兰教信徒接受[20]。有研究[21]指出，鱼皮明胶比鱼骨明胶的拉伸强度和断裂伸长率高，可能是因为鱼骨明胶生产过程中较多肽键断裂、产生较多的低分子肽（相对分子质量小于 α 链），因而具有更多疏松的凝胶网状结构，膜性能下降。

由于大部分鱼明胶的提取率较低，凝胶强度、成膜性、乳化性等功能特性相对较差，研究者常采取酶改性、物理改性、化学改性、复合改性等方式（如图 1 所示）对鱼明胶进行改性，取得了显著进展[22]。转谷氨酰胺酶（transglutaminase，TGase）是常用的鱼明胶改性剂，能促进鱼明胶中高分子聚合物的形成，生成致密且均匀的蛋白质网络结构，但高浓度的 TGase 会引发过度交联，抑制蛋白质网络结构的生成，从而降低鱼明胶的凝胶强度和硬度，形成热不可逆性凝胶[23]。例如，WANGTUEAI 等[24]通过加入 0.5% TGase 对鱼明胶进行改性，所得鱼明胶强度大，但继续增加 TGase 浓度时，所得凝胶强度逐渐降低、黏度增大。

2.1.3　壳聚糖

壳聚糖，又称脱乙酰甲壳素、甲壳胺，目前主要以化学方法从虾壳、蟹壳中提取甲壳素并衍生化

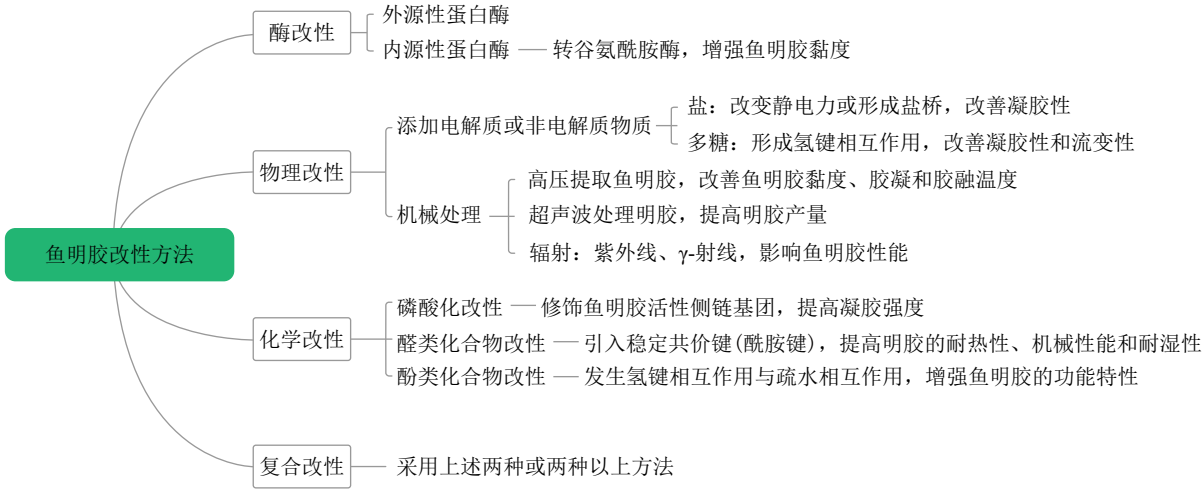


图 1　鱼明胶改性方法

Fig.1　Modification Methods of Fish Gelatin

表 1　明胶的不同改性方法

Tab.1　Different Modification Methods of Gelatin

类型	改性方式	优势	局限
物理改性	紫外线照射、热处理、机械搅拌等	操作简单，不添加有机溶剂，无毒性、无污染	耗时长，改性效果不佳
化学改性	与明胶分子链侧链上的官能团或活性基团反应	反应迅速，使用方便	引入其他溶剂，影响明胶的生物活性
共混改性	与高分子化合物复配	改善明胶性能，增加新功能	改性程度难以控制

得到[25]；也有研究[26]指出，丝状真菌的细胞壁中也能提取高质量的壳聚糖。壳聚糖中含有较多的羟基和氨基，可通过分子内及分子间氢键形成规整的膜结构。壳聚糖作为新型囊材常与海藻酸钠复配，谭文芳等[27]利用壳聚糖 - 海藻酸钠为囊材，采用复凝聚技术“一步法”制得了一种诺如病毒（Norwalk viruses，NoV）与轮状病毒（rotavirus，RV）嵌合的鸡卵黄免疫球蛋白微胶囊，并运用聚丙烯酰胺凝胶电泳法评价其释放性能，结果显示其在肠液中 6 h 累积释放率高达 86%，能有效防治 NoV 和 RV 感染。但目前由于制备工艺的原因，海藻酸钠与壳聚糖的复合体系中含有的钙离子可能引起体内炎症反应，推测是钙离子从海藻酸钙支架中不断解离，诱导了支架周围炎症的发生[28]。因此，王建政等[29]设计了一种不含钙离子的海藻酸钠 - 壳聚糖复合体系，以增加柔韧性、减小脆性。此外，海藻酸钠 - 复合体系还具有肠溶特性，在低 pH 值条件下，由于壳聚糖的质子正电荷密度增加，与带负电的海藻酸静电作用增强，可形成一层致密的保护膜，避免药物受酸性环境破坏；而在较高 pH 值环境下，壳聚糖所带的正电荷减少，与海藻酸结合松散，壳聚糖溶解，药物释放[30]。

2.2 天然植物来源囊材

天然植物来源囊材多采用植物淀粉、植物胶及纤维素酯等，与传统明胶相比具有很多优点，如无动物成分，可满足素食主义者与特殊需求人员的需要，囊壳性质稳定，不易发生交联反应等。

2.2.1 淀粉

淀粉材料因价格低廉、来源广泛易获得、可生物降解等特性，引起了许多研究者的注意。李菲等[31]采用植物淀粉为囊材制备了维生素 E 软胶囊，并通过高湿试验证实此软胶囊的吸湿增重明显低于以明胶为囊材的维生素 E 软胶囊，降低了内容物迁移和粘连变形的可能性；加速稳定性考察试验表明，以明胶为囊材的软胶囊崩解时间较短，而基于植物淀粉的囊壳崩解过程中虽有破口使内容物溶出，但却始终不溶，并随着加速时间的延长，囊壳出现崩解时间超限问题。故需对淀粉进一步改性来提高其适用性。

2.2.2 卡拉胶

卡拉胶又名角叉菜胶，是从红藻中提取出来的亲水性胶体，具有良好的胶凝性和成膜性，性能稳定。根据分子结构不同又可分为 λ 型、κ 型和 ι 型，结构式如图 2 所示。其中，κ 型和 ι 型卡拉胶可进行胶凝反应，和淀粉以适当配比混合而成的胶体具有优异的密封效果。杨小侠等[32]对卡拉胶软胶囊的处方及工艺进行了研究，响应面法分析的结果显示，卡拉胶用量为 11.5%时得到的鱼油软胶囊成本低、效果好，并提出卡拉胶与羟丙基淀粉复配可提高软胶囊柔韧性和成型性的新思路。与明胶软胶囊相比，新型植物卡拉胶软胶囊具有耐高温、耐高湿、不易粘连、不发生交联反应的特点，可替代明胶软胶囊使用，拓宽了软胶囊的应用范围和适用人群。

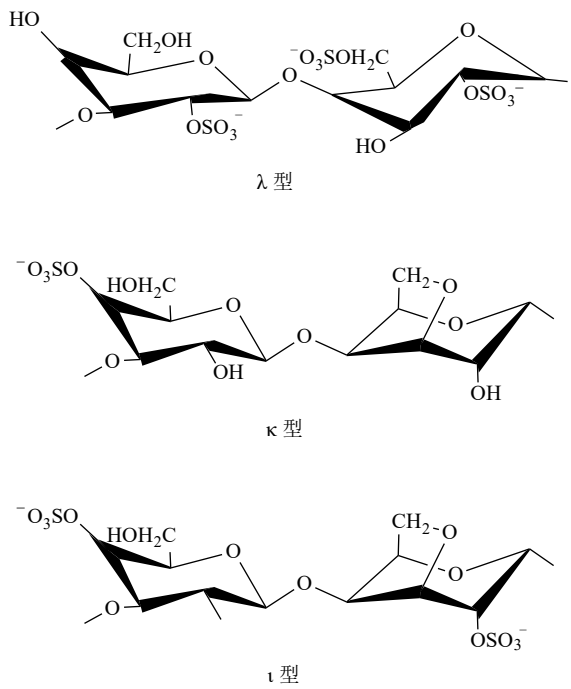


图 2 不同类型卡拉胶的化学结构

Fig.2 Chemical Structures of Different Types of Carrageenan

2.2.3 魔芋胶

魔芋胶的主要化学成分是魔芋葡甘聚糖，是从魔芋根茎中提取出的一种多糖胶，具有较强的溶胀

能力，可吸收自身质量 80 ～ 100 倍的水 [33]，但其水凝胶的稳定性差，在室温放置 5 h 黏度就明显下降，24 h 完全变稀 [34]。张小菊等 [35] 利用羧甲基取代魔芋葡甘聚糖分子链上的羟基，制得改性魔芋葡甘聚糖，其胶液透明、细腻，不易受温度、pH 值等的影响，稳定性大幅提高。吴先辉等 [36] 也提出与魔芋胶 - 威兰胶复合体系相比，脱乙酰魔芋胶与威兰胶之间的氢键相互作用更强、成膜性更好、稳定性更好。

2.2.4 海藻酸钠

海藻酸钠是从褐藻中提取的一种多糖，是线形、无支链、无定形的 β-D- 甘露糖醛酸（M）和 α-L- 古洛糖醛酸（G）的共聚物，分子中存在着大量亲水性基团 [37]。海藻酸钠能与除镁、汞以外的二价金属离子发生快速离子交换反应，生成海藻酸盐凝胶 [38]。ZHANG 等 [39] 制备了一种以海藻酸钠为主要原料、结冷胶为辅料的安全、绿色复合膜，改善了单纯海藻酸钠膜遇热易皱缩的问题。刘凤华等 [40] 使用复凝聚法将鱼明胶与海藻酸钠制成复配凝胶，与单一的鱼明胶进行对比，结果显示复配凝胶的成型效果较好、强度较高，且凝胶强度随着海藻酸钠质量浓度的提高而增大。

2.2.5 其他新型植物囊材

CAMELO CABALLERO 等 [41] 将一种从仙人掌中提取的黏液作为新型囊材部分代替明胶，制成了软胶囊。其他植物来源的胶体材料还包括阿拉伯胶、瓜尔豆胶、罗望子胶、松胶、西黄蓍胶等，也被用于软胶囊囊材的研究 [42—43]。

2.2.6 天然产物改性产品

面筋蛋白是小麦淀粉生产的副产物，具有特殊的黏弹性，来源丰富。但由于其水溶性和黏性较差，限制了其深入应用。贾光锋等 [44—47] 多年来一直对改善面筋蛋白进行研究，先后采用了微波、三氯氧磷、TGase 对面筋蛋白进行修饰，结果表明 TGase 修饰的面筋蛋白凝胶性能优良，且与明胶凝胶膜相比，其吸水性弱、透光率低，可作为软胶囊囊材的一种新型原料。

纤维素衍生物类新型囊材目前被广泛用作硬胶囊囊材，在软胶囊中的研究较少见。羟丙甲纤维素（HPMC）是对天然纤维素修饰而得的一系列聚合物，其中低黏度的 HPMC 常被作为胶囊囊材 [48]。TULEU 等 [49] 测得 HPMC 囊壳与明胶囊壳的崩解时间分别为（9±2）和（7±4）min，二者无显著差异。羟丙纤维素（HPC）是一种具有良好弹性、成膜性的新型囊材 [50]。MACCHI 等 [51] 制备了一种以 HPC 为囊材、Eudragit® L 为包衣材料的结肠定位释放胶囊，所得制品耐酸性好，能在结肠部位稳定释放。

变性淀粉是经适当方法处理，通过改变淀粉的分子结构或分子大小而改变淀粉的天然性质（如糊化温度、热黏强度等），所获得的一类淀粉衍生物，可用于新型软胶囊囊壳材料。HANSEN 等 [52] 利用麦芽糖转葡糖基酶处理不同种类淀粉进行改性，得到的变性淀粉中高直链淀粉的凝胶强度是同浓度下明胶凝胶强度的 2 倍。羟丙基淀粉、羟乙基淀粉、淀粉琥珀酸酯等含有醚类和酯类基团的淀粉衍生物有望作为新型囊壳材料应用于制药与保健品领域，选择合适的变性淀粉制备软胶囊可达到明胶软胶囊 80% 或更高的特性 [53]。

2.3 微生物新型囊材

2.3.1 黄原胶

黄原胶是一种天然的微生物胞外代谢多糖胶，具有良好的水溶性和独特的流变性，其较低浓度的水溶液即可具有较大黏度 [54]，耐热、耐盐、耐酸碱，完全水解后可得到葡萄糖、甘露糖和葡糖醛酸。黄原胶与其他亲水性胶体复配后会呈现明显的协同效应，黏度显著增加，形成更加明显的胶体状态 [55]。HIGIRO 等 [56] 研究显示将刺槐豆胶照一定比例与黄原胶复配之后，具有强烈的协同增稠性，得到的复配胶体黏度大于黄原胶或刺槐豆胶的胶体。黄原胶在我国产量大，占全球份额的 70% 以上 [57]，稳定性好且生物安全性高，但不具有热胶凝性，可作为辅助成膜剂起增稠、改善囊材性质等作用 [50]。

2.3.2 结冷胶

结冷胶是由美国 Kelco 公司开发的一种由微生物伊乐藻假单胞菌通过有氧发酵而得到的新型细胞

外多糖胶，是继黄原胶之后的又一微生物代谢胶，具有良好的热稳定性和凝胶特性[57]。结冷胶分为未经处理的高酰基结冷胶、经碱处理（pH 10）和加热处理除去乙酰基和甘油基团的低酰基结冷胶。一般来说，高酰基结冷胶所形成的凝胶柔软、有弹性、黏性大；而低酰基结冷胶形成的凝胶强度大、易脆裂。刘三宝等[58]研究了低酰基结冷胶 - 瓜尔豆胶复配体系的凝胶特性，发现当复配比为 5 ∶ 5、Ca^{2+} 浓度为 4 mmol/L 时，复配体系凝胶的硬度高、黏度大，且结冷胶的用量少，可降低生产成本。

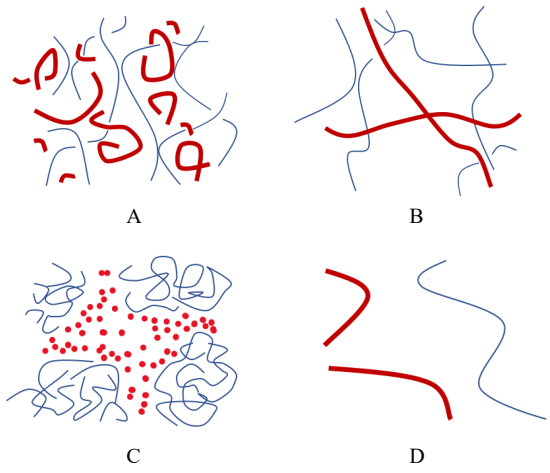
2.4 合成高分子新型囊材

合成高分子材料在通过加工形成网络结构后会产生与传统明胶材料类似的凝胶性能，因此可作为明胶代替材料用于制备软胶囊囊壳。1995 年英国 BioProgress 工业公司的研究人员制备了一种“X 胶”，这是一种由水溶性、可生物降解的羟甲基纤维素制成的新胶皮[59]。2007 年，该公司以 X 胶为囊壳材料成功研制出一种鱼油软胶囊，该制品在几分钟内即可完全溶解于水[50]。利用 X 胶加工制成的软胶囊不仅具有较高的弹性和较强的韧性，而且还可通过添加任意附加剂，如藻酸酯、PVA 或其他成分来提高软胶囊囊壳的性能。

有研究[60]利用乙烯基酯与聚醚合成的高分子聚合物制备软胶囊。结果显示，该胶囊具有较好的弹性，水解速度明显高于普通明胶软胶囊。采用合成聚合物材料制成的软胶囊性能稳定、不易出现交联导致的崩解迟缓现象，但合成产品的组分不稳定，性质易产生差异，并且安全性有待考察，限制了其作为新型囊材在软胶囊领域中的应用[50]。

2.5 复配新型囊材

各种新型囊材间的复配能使囊材的理化性质发生变化，主要是由于混合的囊材间形成了氢键，改变了空间构型。MORRIS 等[61]提出聚合物混合体系的内在结构可能存在 4 种形式：包含网系结构（即一种囊材包含另一种囊材）、穿插网系结构（即一种囊材与另一种囊材互相穿插）、相分离网系结构（即 2 种囊材相互分离）、耦合网系结构（2 种囊材相互依赖耦合），示意图如图 3 所示。张锦中等[62]利用普兰多糖与卡拉胶复配制备软胶囊囊壳，得到了渗油率低、粘连性低、机械强度大的软胶囊囊壳配方，具有良好的应用前景。多种囊材间的复配，不仅能综合各囊材优势，取长补短，还能减少浪费，节省资源，达到更好的效果。



A—包含网系结构；B—穿插网系结构；
C—相分离网系结构；D—耦合网系结构

图 3 复配囊材的 4 种空间构型

（不同粗细线条代表不同的囊壳材料）

Fig.3 Four Spatial Configurations of Composite Capsule Shell (Lines with different thicknesses represent different shell materials.)

3 总结与展望

软胶囊虽具有较多优势，但效期内常出现的粘连、渗漏、崩解迟缓等稳定性问题，影响其质量安全性。近来，有研究者通过在软胶囊囊壳中添加氨基酸类物质来改善软胶囊的崩解迟缓问题，如何玉莲等[63]比较了 3 种氨基酸（L- 半胱氨酸、甘氨酸和精氨酸）改善黑枸杞提取物软胶囊崩解问题的效果。结果显示，L- 半胱氨酸、甘氨酸、精氨酸缩短软胶囊崩解迟缓的效果依序减弱，并且 L- 半胱氨酸用量≥ 2%时，所得制品在 3 个月加速试验期间的崩解时间为 37 min，有效解决了软胶囊崩解超限问题。但要从根本上解决软胶囊的稳定性问题，就要从优化囊壳处方出发。对明胶、鱼胶等传统囊材进行改性，能有效解决因交联、高温、高湿导致的

软胶囊老化问题，应用前景广阔，但对于一些具有特殊需求的人们还存在局限性。天然植物性新型囊材来源丰富、分布广泛、种类繁多，但目前还停留在起步阶段。各类囊材的复配关系较为杂乱，缺乏对其内在性质的深入研究，囊材的相互作用、复配机制需要进一步探讨。同时半合成及合成类囊材的生物安全性、稳定性等问题也同样需要关注。

虽然各类新型囊壳材料的应用都处于初级阶段，但代替传统明胶囊壳的总体趋势不会改变。本研究总结了现下软胶囊的局限性问题，并阐述了新型软胶囊囊壳材料的研究进展，以期为进一步研发软胶囊制剂提供参考。随着药剂学、材料学的不断发展，将会涌现出更多的新型材料，软胶囊的研究与应用也将不断推进。

参考文献：

[1] 吴正红. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[2] 陶晓倩, 付慧敏, 乔子桐, 等. 肠溶性软胶囊的研究进展[J]. 中国药房, 2022, **33**(7): 891-896.

[3] SCHNEEWEIS A, MÜLLER-GOYMANN C C. *In vivo* and *in vitro* diclofenac sodium evaluation after rectal application of soft gelatine capsules enabling application induced transformation (AIT) into a semisolid system of liquid crystals (SSLC) for controlled release [J]. *Pharm Res*, 1997, **14**(12): 1726-1729.

[4] GULLAPALLI R P, MAZZITELLI C L. Gelatin and non-gelatin capsule dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(6): 1453-1465.

[5] 韩爱锋. 软胶囊漏丸控制措施[J]. 设备管理与维修, 2022, (1): 9-10.

[6] 乔子桐, 付慧敏, 张纯刚, 等. 芪黄通秘软胶囊吸湿动力学研究[J]. 中南药学, 2022, **20**(1): 70-74.

[7] 李亚冰, 周本杰. 中药软胶囊制剂处方筛选与稳定性研究进展[J]. 中国药师, 2010, **13**(5): 731-733.

[8] NURHADI B, ROOS Y H. Influence of anti-caking agent on the water sorption isotherm and flow-ability properties of vacuum dried honey powder [J]. *J Food Eng*, 2017, **210**: 76-82.

[9] 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, **23**(4): 590-592.

[10] 黄敏鑫. 大豆磷脂软胶囊漏油的生产技术改进[J]. 科技视界, 2017, (11): 20.

[11] 杨霏霏, 马晋隆, 倪　睿, 等. 软胶囊胶皮交联的预防措施和评价方法的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(3): 442-448.

[12] 付慧敏, 尹　丽, 周旖璇, 等. 明胶化学交联评价方法的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(24): 3192-3200.

[13] 张　强, 张纯刚, 程　岚, 等. 软胶囊崩解迟缓问题及评测方法的研究进展[J]. 中南药学, 2022, **20**(6): 1354-1358.

[14] DE ROBERTIS S, BONFERONI M C, ELVIRI L, *et al*. Advances in oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer non-covalent interactions [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, **12**(3): 441-453.

[15] PODCZECK F, JONES B E. Pharmaceutical capsules [M]. 2nd Revised ed. London: Pharmaceutical Press, 2004.

[16] MACIEJEWSKI B, SZNITOWSKA M. Gelatin films modified with acidic and polyelectrolyte polymers-material selection for soft gastroresistant capsules [J]. *Polymers* (Basel), 2019, **11**(2): 338.

[17] 付慧敏, 乔子桐, 张纯刚, 等. 响应面法优化改性明胶软胶囊囊壳制备工艺[J]. 中南药学, 2022, **20**(4): 793-799.

[18] KUNIHIRO N, 西野邦宏, EISHIN A. Soft capsule containing vitamin E at high concentration: JP, P2001-335481 [P]. 2001-12-04.

[19] 石云娇, 张华江, 章智华, 等. 大豆蛋白基明胶复合膜组分对机械性能的影响[J]. 中国食品学报, 2017, **17**(4): 123-131.

[20] 李　双, 涂宗财, 陈雪岚. 鱼明胶提取及其品质影响因素[J]. 食品与发酵工业, 2019, **45**(2): 252-259.

[21] MUYONGA J H, COLE C G B, DUODU K G. Extraction and physico-chemical characterisation of Nile perch (*Lates niloticus*) skin and bone gelatin [J]. *Food Hydrocoll*, 2004, 18(4): 581-592.

[22] 杨慧娟, 赵巧灵, 王萍亚, 等. 鱼明胶替代哺乳动物明胶的研究进展[J]. 中国食品学报, 2021, **21**(10): 334-342.

[23] LE THI P, LEE Y, TRAN D L, *et al*. Horseradish peroxidase-catalyzed hydrogelation of fish gelatin with tunable mechanical properties and biocompatibility [J]. *J Biomater Appl*, 2020, **34**(9): 1216-1226.

[24] WANGTUEAI S, NOOMHORM A, REGENSTEIN J M.

Effect of microbial transglutaminase on gel properties and film characteristics of gelatin from lizardfish (*Saurida spp*.) scales [J]. *J Food Sci*, 2010, **75**(9): C731-C739.

[25] SANTOS V P, MARQUES N S S, MAIA P C S V, *et al*. Seafood waste as attractive source of chitin and chitosan production and their applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(12): 4290.

[26] YOKOI H, ARATAKE T, NISHIO S, *et al*. Chitosan production from shochu distillery wastewater by funguses [J]. *J Ferment Bioeng*, 1998, **85**(2): 246-249.

[27] 谭文芳, 郭伦爱, 段文韬, 等. 海藻酸钠-壳聚糖P-VP8*IgY微胶囊的制备及其释放性能[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, **35**(10): 825-830.

[28] SUZUKI Y, TANIHARA M, NISHIMURA Y, *et al*. *In vivo* evaluation of a novel alginate dressing [J]. *J Biomed Mater Res*, 1999, **48**(4): 522-527.

[29] 王建政, 朱玉霞. 海藻酸钠-壳聚糖复合纤维材料的制备和表征[J]. 河南科技学院学报(自然科学版), 2015, **43**(4): 48-55.

[30] FELT O, FURRER P, MAYER J M, *et al*. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention [J]. *Int J Pharm*, 1999, **180**(2): 185-193.

[31] 李 菲, 郑国成, 屈云萍, 等. 植物囊壳在软胶囊中的应用研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, **4**(94): 18611-18612.

[32] 杨小侠, 林华庆, 陈 琼, 等. 新型植物卡拉胶软胶囊处方及工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2017, **13**(17): 23-30.

[33] DEVARAJ R D, REDDY C K, XU B. Health-promoting effects of konjac glucomannan and its practical applications: a critical review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **126**: 273-281.

[34] NISHINARI K, MIYOSHI E, TAKAYA T, *et al*. Rheological and DSC studies on the interaction between gellan gum and konjac glucomannan [J]. *Carbohydr Polym*, 1996, **30**(2/3): 193-207.

[35] 张小菊, 姜发堂. 羧甲基魔芋葡甘聚糖的制备及应用于空心胶囊的研究[J]. 食品科学, 2004, **25**(10): 200-203.

[36] 吴先辉, 林 浚, 王丽霞. 魔芋胶/威兰胶复合膜的制备及性能[J]. 食品研究与开发, 2016, **37**(15): 19-24.

[37] HECHT H, SREBNIK S. Structural characterization of sodium alginate and calcium alginate [J]. *Biomacromolecules*, 2016, **17**(6): 2160-2167.

[38] THAKUR S, PANDEY S, AROTIBA O A. Development of a sodium alginate-based organic/inorganic superabsorbent composite hydrogel for adsorption of methylene blue [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, **153**: 34-46.

[39] ZHANG N, XU J, GAO X, *et al*. Factors affecting water resistance of alginate/gellan blend films on paper cups for hot drinks [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **156**: 435-442.

[40] 刘凤华, 刘佳林, 陈 浩, 等. 鱼明胶/海藻酸钠复合凝胶特性研究[J]. 食品科学技术学报, 2018, **36**(4): 61-68.

[41] CAMELO CABALLERO L R, WILCHES-TORRES A, CÁRDENAS-CHAPARRO A, *et al*. Preparation and physicochemical characterization of softgels cross-linked with cactus mucilage extracted from cladodes of *Opuntia Ficus-Indica* [J]. *Molecules*, 2019, **24**(14): 2531.

[42] 郝丽萍, 申铉日. 复凝聚法制备鱼油微胶囊[J]. 食品科技, 2019, **44**(10): 153-159.

[43] 卢鹏伟, 李光勇, 伍善根. 关于中药软胶囊的生产工艺、设备和囊壳材料的进展研究[J]. 机电信息, 2015, (17): 1-8.

[44] 贾光锋, 柳慧花, 王金水, 等. 微波处理改善谷朊粉粘性研究[J]. 粮食与饲料工业, 2004, (3): 23-24.

[45] 贾光锋, 邹 乐, 王金水, 等. 三氯氧磷提高谷朊粉的黏性研究[J]. 食品工业科技, 2004, **25**(2): 78-80.

[46] 贾光锋. 微生物转谷氨酰胺酶改善谷朊粉凝胶特性研究[J]. 粮食与饲料工业, 2007, (5): 16-18.

[47] 贾光锋. 新型植物胶囊的制备及性能研究[J]. 食品工业科技, 2009, **30**(12): 79.

[48] SHERRY KU M, LI W, DULIN W, *et al*. Performance qualification of a new hypromellose capsule: part Ⅰ. Comparative evaluation of physical, mechanical and processability quality attributes of Vcaps Plus, Quali-V and gelatin capsules [J]. *Int J Pharm*, 2010, **386**(1/2): 30-41.

[49] TULEU C, KHELA M K, EVANS D F, *et al*. A scintigraphic investigation of the disintegration behaviour of capsules in fasting subjects: a comparison of hypromellose capsules containing carrageenan as a gelling agent and standard gelatin capsules [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, **30**(3/4): 251-255.

[50] 罗锦杰, 林华庆, 杨小侠. 植物软胶囊的新材料与新技术[J]. 中国药科大学学报, 2015, **46**(5): 635-640.

[51] MACCHI E, ZEMA L, PANDEY P, *et al*. Influence of temperature and relative humidity conditions on the pan coating of hydroxypropyl cellulose molded capsules [J].

Eur J Pharm Biopharm, 2016, **100**: 47-57.

[52] HANSEN M R, BLENNOW A, PEDERSEN S, *et al*. Gel texture and chain structure of amylomaltase-modified starches compared to gelatin [J]. *Food Hydrocoll*, 2008, **22**(8): 1551-1566.

[53] GULLAPALLI R P. Soft gelatin capsules (softgels) [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(10): 4107-4148.

[54] RODD A B, DUNSTAN D E, BOGER D V. Characterisation of xanthan gum solutions using dynamic light scattering and rheology [J]. *Carbohydr Polym*, 2000, **42**(2): 159-174.

[55] 张雪梅, 严海源, 张忠亮, 等. 黄原胶的生产及应用进展[J]. 轻工科技, 2022, (3): 15-19.

[56] HIGIRO J, HERALD T J, ALAVI S. Rheological study of xanthan and locust bean gum interaction in dilute solution [J]. *Food Res Int*, 2006, **39**(2): 165-175.

[57] IKEDA S, NITTA Y, TEMSIRIPONG T, *et al*. Atomic force microscopy studies on cation-induced network formation of gellan [J]. *Food Hydrocoll*, 2004, **18**(5): 727-735.

[58] 刘三宝, 郭　娜, 朱桂兰, 等. 低酰基结冷胶-瓜尔豆胶复配体系的凝胶特性与流变特性研究[J]. 农产品加工, 2019, (16): 6-9.

[59] 冯学花. 香砂养胃软胶囊的制备工艺及质量标准研究[D]. 济南: 山东大学硕士学位论文, 2010.

[60] OCK S Y, LIM W S, PARK G D, *et al*. Physical and mechanical properties of plant-derived soft-shell capsules formulated with hydroxypropyl starches from different botanical sources [J]. *Polym Test*, 2020, **91**: 106871.

[61] MORRIS E A, WEISENBERGER M C, BRADLEY S B, *et al*. Synthesis, spinning, and properties of very high molecular weight poly(acrylonitrile-*co*-methyl acrylate) for high performance precursors for carbon fiber [J]. *Polymer*, 2014, **55**(25): 6471-6482.

[62] 张锦中, 肖美添, 叶　静, 等. 响应面法优化普鲁兰多糖-卡拉胶软胶囊囊皮配方[J]. 食品工业科技, 2018, **39**(7): 162-167.

[63] 何玉莲, 韦经强, 黄　玲, 等. 改善黑枸杞提取物软胶囊崩解时限[J]. 食品工业, 2021, **42**(2): 10-12.

广告索引

封二：路博润管理（上海）有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

1301 页：公益广告