

· 专 论 ·

## 天然植物高分子药用胶囊的研究与发展\*

张 良<sup>1</sup> 王燕斐<sup>1</sup> 刘宏生<sup>1</sup> 张诺滋<sup>2</sup> 刘兴训<sup>1</sup> 陈 玲<sup>1</sup> 余 龙<sup>1,2\*\*</sup>

(<sup>1</sup>华南理工大学可再生资源高分子研究中心 广州 510640)

(<sup>2</sup> Commonwealth Scientific and Industrial Research, Materials Science and Engineering, Melbourne, Vic 3169, Australia)

**摘 要** 讨论了天然植物高分子药用胶囊的最新研究与发展,介绍了目前的主要研究成果并提出展望. 不仅从化学结构、流变和相变等基础理论方面探讨了各类植物药用胶囊的特性和研制中所遇到的问题,同时对各种胶囊制备设备与工艺的发展及应用中的技术改进进行了综述分析. 传统明胶胶囊生产工艺的应用已有 160 多年的历史,目前植物胶囊生产设备和工艺多是建立在传统明胶胶囊生产的基础上. 研究植物胶囊材料的流变和凝胶性能以尽量满足传统明胶的设备与工艺是当今急需解决的难题之一. 近年来,随着人们对淀粉结构和改性方法的深入研究(尤其是将淀粉基可生物降解材料的制备技术与传统食品科学的研究成果有效结合),应用高分子科学理论和方法提高淀粉基材料的加工性能,力学性能与稳定性的研究有了突破性进展,为淀粉胶囊的研制提供了理论和技术上的有力支持. 使用传统塑料加工的挤出加工法制备植物胶囊,是植物胶囊研究中的重大突破和创新. 从原材料来源的充足性和价格上考虑,淀粉是最有潜力替代传统胶囊的原料之一.

**关键词** 淀粉, 羟丙基甲基纤维素, 明胶, 食品胶, 天然高分子, 胶囊

胶囊剂广泛用于药品、保健品和功能食品中,已有 160 多年的应用历史<sup>[1]</sup>. 据统计,2010 年中国医药市场的胶囊产品销售额已达 100 亿元人民币,目前市场上胶囊产品主要以明胶为主料. 明胶是由动物的骨、皮经水解制得,是一种具有三元螺旋结构的生物大分子,具有良好的生物兼容性和理化性质. 明胶分子独特的结构特征使其在应用中有一些缺点和不足,例如易于与含醛、还原糖基类化合物及维生素 C 等药物交联,使明胶壳水溶性变差,导致胶囊壳崩解及胶囊内容物溶出的延迟;在干燥条件下明胶可产生静电电荷积聚,对后续加工有影响;长期贮存在低湿度的环境,易变脆而导致胶囊破碎等. 此外,由于信仰和宗教方面的因素,明胶由于其动物源成分的存在,而在世界上受到很多人群的排斥. 近年来,疯牛病在世界范围内传播,美国食品与药品管理局(FDA)认为应该将明胶从基本安全(generally regarded as safe)名单中删除. 世界上主要明胶生产国,如北美和拉美国家大都为疯牛病遗区,国内外都禁止使用这些

地区的明胶生产药用胶囊. 2012 年中国部分地区爆发的“毒胶囊事件”更是让传统明胶胶囊的开发和生产雪上加霜. 因此,有必要研发新材料来制备非明胶胶囊.

在医药用市场中,植物胶囊是增长最快的产品之一. 一些亲水性高分子食品胶,如结冷胶、卡拉胶、黄原胶等已经被用来研究制备明胶胶囊的替代品<sup>[2]</sup>. 此外,改性淀粉、纤维素衍生物等也显示了巨大开发潜力,目前市场上已有少量的羟丙基甲基纤维素(HPMC)<sup>[3,4]</sup>和淀粉<sup>[5,6]</sup>胶囊产品. 但在世界范围内,植物胶囊尚处于起步阶段,仅有极少数公司能生产植物药用胶囊. 目前我国明胶类胶囊产量已达世界第一,而植物胶囊产品还不足国内使用总量的千分之一,而且主要是对羟丙基甲基纤维素产品进行来料加工.

本文综述了植物药用胶囊的发展与面临的问题,从化学结构、流变和相变等基础理论方面探讨各类植物药用胶囊的特性和制备工艺的发展,揭示了目前研究开发应用面临的难题,同时介绍了

\* 2012-07-16 收稿,2012-08-29 修稿;国家自然科学基金(基金号 31130042 和 21174043)、教育部高等学校博士学科点专项科研基金(基金号 20110172110027)和中央高校基本科研项目(2012ZZ0085 和 2012ZB0006)资助.

\*\* 通讯联系人, E-mail: long.yu@csiro.au

doi:10.3724/SP.J.1105.2013.12220

一些最新研究成果并提出了展望. 从现有文献上看, 本文应该是国际上对这一领域最新而且全面的综述.

## 1 药用胶囊的生产工艺

胶囊是由改善服药方法而发展起来的. 药用胶囊的发展与传统明胶胶囊的生产工艺密切相关, 目前使用的植物药用胶囊大都是建立在传统明胶胶囊的生产工艺的基础上. 明胶胶囊的生产工艺主要有两种: 硬胶囊生产工艺及软胶囊生产工艺.

### 1.1 硬胶囊工艺

自 1846 年, Lehuby 在他的原创专利中提出使用两瓣硬胶囊的制作工艺以来, 硬胶囊的生产工艺基本上没有发生本质的变化<sup>[1]</sup>, 其制备方法主要是将已经溶解达一定黏度和温度的胶液加入机蘸胶盘内, 经过涂油的模具蘸胶后, 转送风道烘干、脱模、切口、套合等工序制成. 尽管在原创专利中提到过多种原材料都可用来制备胶囊, 如卡拉胶以及阿拉伯胶. 然而, 由于明胶独特的工艺性能, 尤其是其溶液的凝胶温度更接近环境温度这一特点, 使得明胶很快成为了胶囊材料的第一选择. 明胶原液的制备是将 30% ~ 40% 固体明胶在高温 (60 ~ 70℃) 下溶解于水中, 然后使用模具蘸取明胶液. 随后, 将蘸有明胶的模具通过一系列的干燥炉. 明胶胶囊最终含有 13% ~ 16% 水份.

### 1.2 软胶囊工艺

软胶囊是由含增塑剂 (主要是水和甘油) 的明胶软片材通过模压制成的密封胶囊. 软胶囊适用于低熔点药物, 与其它固体剂型相比, 具有生物利用度高、密封性好、外形美观、适于多种用途等特点, 还可以防止药物氧化和光解, 掩盖药物不良气味等. 据记载, 法国在 1833 年已开始使用软胶囊. 随着制备机械的改进, 特别是旋转式自动软胶囊机的问世, 软胶囊的生产效率有较大的提高, 成为世界上使用最广泛的口服剂型之一. 在许多国家和地区, 其产量仅次于片剂和注射剂而居第三位. 目前市面上的软胶囊大多是根据明胶的凝胶特性, 由旋转式软胶囊机制备得到, 其工艺是首先将明胶溶与水和甘油混合制成溶液, 接着将溶液浇在旋转式冷却筒上, 同时将温度降低到凝胶点以下以制成软胶片. 然后将 2 张软片材在压膜机上填充药物压制密封胶囊 (见图 1).

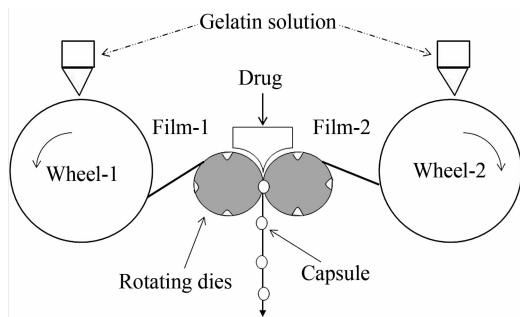


Fig. 1 Schematic representation of soft capsules line used for gelatin-based materials

The gelatin films are coated through two cold wheels. The films are peeled from the casting wheels and fed between a pair of rotating dies. A "form, fill, seal" process is used at same time through two rotating dies. Capsule seals are formed by compress.

## 2 羟丙基甲基纤维素胶囊

### 2.1 羟丙基甲基纤维素的结构与凝胶性质

羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 是一种非离子型高分子聚合物, 是纤维素经过碱化活化处理再与氯甲烷和环氧丙烷进行醚化反应制得 (结构见图 2). HPMC 具有很好的成膜、分散、增稠、黏合、保水和保护胶体等性能, 是安全的可食用原料, 广泛应用于医药、食品领域<sup>[7-13]</sup>. 醚化反应在纤维素上引入羟丙氧基和甲氧基团亲、疏水性对 HPMC 的凝胶、黏度、弹性和保水等性质有着极其重要的影响<sup>[14]</sup>. HPMC 在冷水中 (低于凝胶点温度以下) 可快速溶解形成溶液. 随着温度的升高, 到达浊点温度时, 溶液变得浑浊同时有 HPMC 析出; 继续升温并在达到胶凝点温度时, 通过疏水作用, HPMC 形成凝胶析出. HPMC 的凝胶化现象是可逆的, 不过其加热时的凝胶化和冷却时的去凝胶化的过程并不相同<sup>[15,16]</sup>.

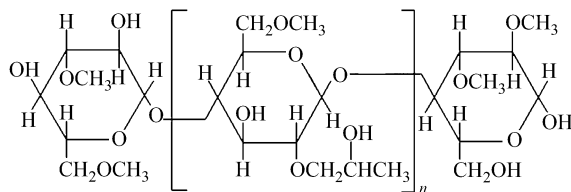


Fig. 2 Chemical structure of hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose, HPMC)

### 2.2 羟丙基甲基纤维素胶囊的研制与发展

HPMC 硬胶囊的制备过程与明胶胶囊一样, 通常采用浸渍成形方法制备. 由于其凝胶温度高

于 60℃,使用时需保证模具保持在较高温度(70℃)下并且为了防止液化,模具的温度需恒定在这个温度直至干燥<sup>[4,7]</sup>.为了解决这一技术难题,通常可在 HPMC 中加入凝胶剂降低其凝胶温度<sup>[17,18]</sup>.例如,Quali-V 和 Natural Plant Capsule 胶囊产品是采用卡拉胶作为凝胶剂, Vcaps 使用结冷胶作为凝胶剂,而 Embo Caps-Vg 使用果胶和甘油作为凝胶剂<sup>[3]</sup>.

从 1989 年开始,已有公司注册生产 HPMC 胶囊.目前生产 HPMC 空胶囊的生产商及其产品名称有 Shionogi, Capsugel, Vcaps, VegiCaps, Caps-Vg 等<sup>[3]</sup>.尽管 HPMC 胶囊具有与明胶胶囊相似的溶解性、崩解性和生物利用性,同时具备了一些明胶胶囊不具备的优点,但目前应用仍然不是很广泛.主要原因之一是产品价格高,与明胶相比,HPMC 原料成本较高;此外凝胶速度慢,导致生产周期长<sup>[13]</sup>.

为了降低成本,人们开始研发与低成本天然高分子共混的胶囊,有关 HPMC 共混材料研究已有很多报道.如 Cristina 等<sup>[19]</sup>利用纳米级的 MCC (microcrystalline cellulose) 和 MCC-脂质加入到 HPMC 中,以改善 HPMC 的机械性能和防水性能. Brindley 等<sup>[20]</sup>制备了乳清蛋白/HPMC 共混膜,由于乳清蛋白和 HPMC 之间的氢键作用、疏水作用及二硫键的交联作用,使得此膜有更好的机械和隔氧性能. Timucin 等<sup>[21]</sup>发现 pectin/HPMC 对大肠定位给药载体的溶解、崩解和药物释放性质具有很好的作用, Wu 等<sup>[22]</sup>的研究也证明了这点. Swamy 等<sup>[23]</sup>对 SA/HPMC 混合膜的热力学和形态学性质进行了研究,表明两者之间存在氢键和物理作用,有良好的相容性. Prasad 等<sup>[24]</sup>对普鲁兰糖和 HPMC 的共混体系进行了研究,发现当 HPMC 含量在 50% 以上时,两相是相容的,热力学性质和机械性均能得到提高. Youngjae 等<sup>[25]</sup>对 shellac-HPMC 膜的性质进行了研究,指出混合膜热稳定性增加,抗水性能增强. Marina 等<sup>[26]</sup>研究了辅料对 HPMC 载体药物释放性能,运用预糊化淀粉和 MCC (microcrystalline cellulose), SDL (spray-dried lactose) 单独或共同作为药物填充剂,结果表明预糊化淀粉延迟了药物从 HPMC 基质的释放. HPMC 可与天然多糖有相互作用<sup>[27]</sup>.

### 3 淀粉胶囊

淀粉是最重要的食品原料之一,具有良好的

成膜性.淀粉膜已经广泛应用于食品及医药领域中<sup>[28-32]</sup>.淀粉具有原料来源充足和价格便宜等优点,被认为是最有潜力的胶囊原料的替代物.

#### 3.1 淀粉的微观结构及其在加工过程中的相变

淀粉是自然界分布最为广泛的天然高分子之一.淀粉作为一种天然多糖,是绿色植物光合作用的产物.由于淀粉是天然合成的,其过程是为了满足植物的自身需要的.淀粉的微观结构比普通人工合成高分子复杂得多<sup>[33]</sup>.从化学角度讲,大多数天然淀粉由两类淀粉组成(见图 3).一类是葡萄糖单元通过  $\alpha$ -1,4 糖甙键连接的具有直链结构的淀粉,称为直链淀粉,简称链淀粉;另一类是支链淀粉,其分子中含有以  $\alpha$ -1,6 糖甙键连接的短链支叉结构,简称支淀粉.从高分子科学角度看,淀粉的结构包括三个层次:近程结构(一级机构)、远程结构(二级结构)和聚集态结构.近程结构是指淀粉分子链的构型,远程结构主要指的是淀粉分子大小、分子链的内旋转构相和柔顺性等.聚集态结构主要指淀粉分子间的几何排列,即由淀粉分子链堆砌凝聚形成的内部结构,包括晶态、非晶态以及取向结构等.

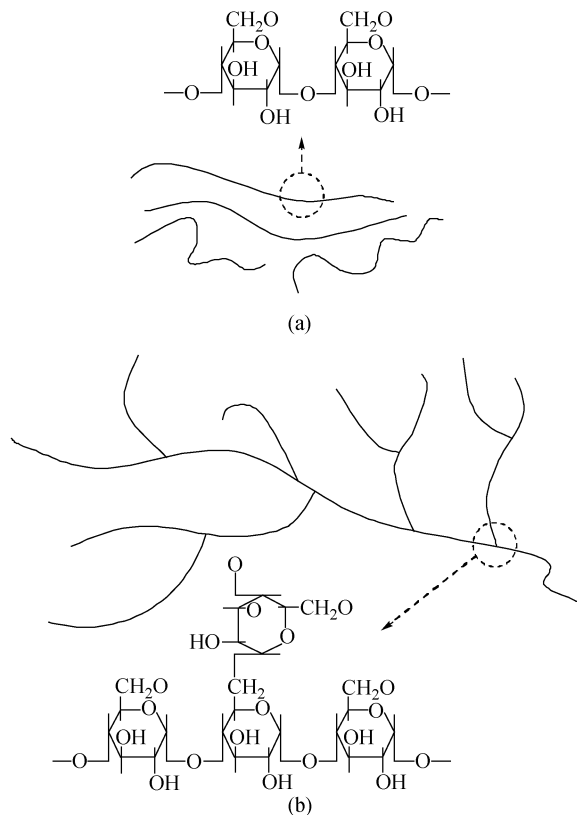


Fig. 3 Chemical structures and physical schematic representation of (a) amylose starch and (b) amylopectin starch

淀粉颗粒中结晶区与无定形区交错存在. 分子内的氢键作用可以发生在相邻的结构单元间, 也可发生在同一分子链的单体内, 具有较强的相互作用. 与传统的高分子材料加工相比, 淀粉的热加工涉及到多重相转变, 过程要复杂的多. 这些相变包括淀粉溶胀、糊化、熔化、结晶、分解等一系列过程<sup>[34-52]</sup>, 其中糊化是至关重要的一个特性, 这个过程为不可逆的. 淀粉相变对调控加工过程和了解淀粉基材料的力学性能具有重要的作用. 伴随淀粉相变发生的性质转变如粘度、热量、颗粒结晶结构和颗粒形貌的变化已经被用来评价淀粉糊化程度<sup>[41,46,48,53-60]</sup>.

链淀粉和支淀粉具有不同的分子结构特征和特性. 如颗粒中的支链淀粉有助于提高淀粉的溶胀能力, 直链淀粉则对此过程起抑制作用<sup>[46,50,61]</sup>. 淀粉糊化过程中, 支淀粉主要存在于溶胀的淀粉颗粒中, 部分链淀粉游离到颗粒外形成连续的胶体相<sup>[57]</sup>. 同种淀粉中, 链淀粉含量的不同使淀粉的分子结构和组成发生了变化, 产生个体差异. 差异主要表现在颗粒的大小、形态表现及特性性质方面<sup>[41,48,57]</sup>. 链淀粉含量越高, 分子间易结合, 易发生凝沉, 糊化越难, 但其抗剪切力强, 成膜性能好.

由于淀粉的糊化是个多阶段的能量变化过程, 常用差式扫描量热仪(DSC)来进行检测和表征. 淀粉糊化过程中, 热转变焓值与其糊化程度是相关的, 可用DSC曲线下面积的大小来衡量淀粉的糊化程度. 同时, DSC还可以明确监控热转变的温度. 图4中显示的是不同链支比的玉米淀粉在过量水分条件下, 50~190℃区间内的热流曲线. 在70℃左右, 蜡质及普通玉米淀粉的DSC曲线上有一个很大吸热峰出现, 这个峰主要与支链淀粉的性质有关, 通常被标记为G峰<sup>[60]</sup>. 在普通玉米淀粉的热流曲线中, 在90℃左右出现的热流峰M2则是由于破坏链淀粉-脂类的络合物的结构而形成的. 而淀粉经过脱脂处理后, 这个峰则会消失(图4, 曲线c). 与高支淀粉相比, 高链淀粉在65~115℃区间内有一个很宽的热流峰出现, 其主要是由G和M2叠加形成. 当降低体系中的水分含量时, 这两个峰会逐步分离. 而高链淀粉经过脱脂处理后, M2峰会消失或显著减弱(如曲线f).

糊化的淀粉在室温或低于室温条件下自然冷却时, 由于分子运动的减弱, 分子趋向平行排列, 相互靠拢重新组成混合晶体胶束, 这种现象称为

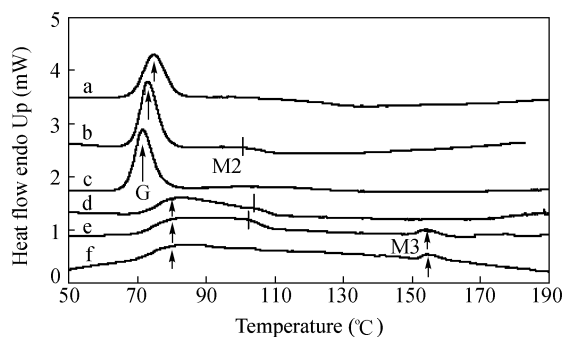


Fig. 4 Gelatinization endotherms of different cornstarch with excess water in the temperature range 50 ~ 175 °C : (a) waxy, (b) maize, (c) defatted maize, (d) Gelose 50, (e) Gelose 80 and (f) defatted Gelose 80 (Reproduced with permission from Ref. [51]; Copyright 2006 Elsevier)

淀粉的重结晶(或重生)<sup>[49,52]</sup>. 其本质是淀粉分子自然缔合并过渡到局部密集的聚集态状态的一种状态变化, 分子的缔合主要是由普通糖基的OH基形成氢键而成, 这样使体系能量最低, 从而更加稳定. 淀粉重结晶性质主要同体系的水分含量、时间、贮存温度和分子结构等有关. 分子结构特性是重结晶性质的内因, 但是淀粉分子的重结晶现象只有在合适的条件下才会发生, 而温度、水分含量、时间等条件是其的外在影响因素.

图5显示的是淀粉糊化和重结晶过程中的相变变化, 可以看出在水和热条件下, 淀粉颗粒中的结晶结构被破坏(图5, a和b). 先前的研究结果显示, 糊化过程中, 由于链淀粉和支淀粉不相容<sup>[29]</sup>, 两者在淀粉乳中发生了部分分离, 而在热塑性淀粉体系中由于水分含量较少会阻碍这种分离现象. 另外, 剪切力作用也可以提高淀粉的相分离, 部分链淀粉从而可以从支淀粉中浸出. 但是, 大多数的链淀粉仍然存在于支淀粉中, 即使体系中的浓度为10%<sup>[54]</sup>. 糊化后的支淀粉主要存在于无定形区中, 其中仍含有少量的未糊化的支淀粉. 糊化过程中, 结晶区中由短支链淀粉形成的双螺旋结构首先被撕开, 但这些链仍保持着规则的形态并具有一定的“记忆”功能. 这些短支链(主要来自于同一子链)形成了胶体球(图5, c), 而一个支淀粉分子可形成一个独立的超级球. 由于链结构较短(通常4~5个葡萄糖单元), 这些胶体球和超级球间的分子缠绕作用要比直链聚合物小的多. 研究中同时发现, 淀粉经过挤出加工后有V型的单螺旋晶体生成, 从而使富含高链淀粉的材料具有较高的模量和屈服应力, 同时V型晶体

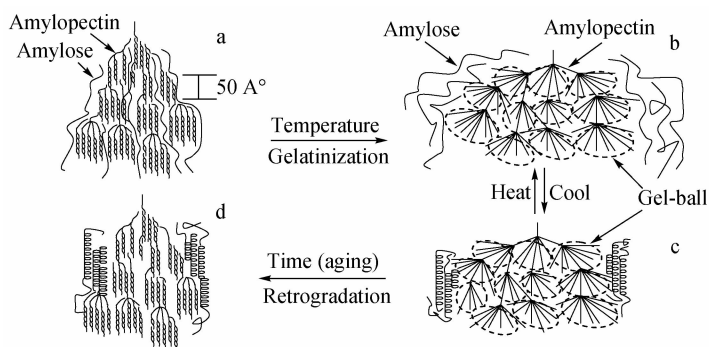


Fig. 5 Schematic representation of the phase transitions of starch during thermal processing and aging (Reproduced with permission from Ref. [29]; Copyright 2005 Springer)

随着时间的延长而增长(图5,d)。

### 3.2 淀粉的改性与自增强复合材料

目前,高分子合成技术已发展到可以设计聚合物的微观结构和控制聚合物的分子量及分布状态.由于淀粉是通过天然合成的,其生长过程是为了满足植物的自身需要和在自然条件进行.淀粉中由葡萄糖单元构成的多糖结构由于植物种类和遗传背景的不同而有所差异.为改善淀粉的性能、扩大其应用范围,利用物理、化学或酶法处理,在淀粉分子上引入新的官能团或改变淀粉分子大小和淀粉颗粒性质,从而改变淀粉的天然特性,使其更适合于不同应用的要求<sup>[55-58]</sup>.目前,变性淀粉的品种、规格达两千多种.食用类的专用变性淀粉不会对人体有副作用.常用的作为淀粉胶囊主料的变性淀粉包括酯化、醚化淀粉等<sup>[6-9,59-62]</sup>,其中羟丙基变性淀粉是最常用的原料之一,其主要是环氧丙烷在碱性条件下与淀粉发生醚化反应而制得的一类非离子型变性淀粉.由于醚键的稳定性高,羟丙基具有亲水性,能减弱淀粉颗粒内部氢键强度,使其易于膨胀,容易糊化,从而糊液透明,流动性和成膜性好,稳定性高<sup>[55,63,64]</sup>.

提高力学性能和稳定性一直是淀粉基材料的主要研究方向.除了对淀粉进行改性处理,高分子材料的其它加工技术如共混、复合等也广泛应用在淀粉基材料中<sup>[65-68]</sup>.近年来,自增强复合材料引起了广泛注意<sup>[69]</sup>.自增强复合材料的优点包括完美的材料界面、单纯的化学结构、高附加值的回收废料等.对于生物医用和降解材料来讲,使用单一原材料研制的复合材料尤为重要,因为任何增强或改性添加剂都有可能影响原材料主体的生物相融或生物降解性能.作为药用胶囊,添加剂的用量更是越少越好.Lan<sup>[69]</sup>最近的研究中,报道了新

型的淀粉基自增强复合材料,主要通过交联的淀粉颗粒来增强成膜性好且性能稳定的羟丙基淀粉,从而制备出性能良好的复合膜材。

### 3.3 淀粉胶囊的研究与发展

由于淀粉的结构和相变性质极为复杂,改善其制品的力学性能与稳定性一直都是国际上研究的热点.近年来,随着对淀粉结构的深入研究和淀粉改性的发展,尤其是在淀粉基可生物降解材料的开发技术与传统食品科学的研究成果有效结合,对于淀粉基材料的力学性能与稳定性研究有了突破性进展.在此基础上,淀粉胶囊的研制也得到了很大发展.例如 Tomka<sup>[70,71,75]</sup>和 Yu<sup>[29,72]</sup>等都是在突破淀粉基可生物降解材料的生产工艺和性能的基础上,将有关技术应用到淀粉胶囊制品的研究中。

现有报道的制备淀粉硬胶囊的工艺大都与明胶胶囊类似,采用传统的浸渍成型方法. Bae等<sup>[73]</sup>报道了使用浸渍和成型方法,以几种淀粉(绿豆、荸荠和甘薯)分别为原料制备淀粉胶囊过程.由于淀粉本身的凝胶性能不能满足胶囊的生产工艺,需要添加相应凝胶剂以改善加工性能.使用传统浸渍成形方法制备淀粉硬胶囊的工艺中,最大的困难就是淀粉溶液粘度过高,不易控制厚度.为了解决淀粉的凝胶性能方面困难,新的制备方法和工艺不断被研发出来. Stepto<sup>[61]</sup>以模具注塑的方法制备了淀粉硬胶囊. Vinod等<sup>[74]</sup>也对模具注塑方式制备的淀粉胶囊进行了研究,表明产品可作为作为肠溶壁材.塑料加工中常用的挤出机也被重新设计,用来制备生产淀粉软胶囊的片材,接着将挤出的2张软片材在传统的压膜机上填充药物并压制成药囊(见图6).由于淀粉基材料的亲水水性,而药物多以油性物资为载体配成

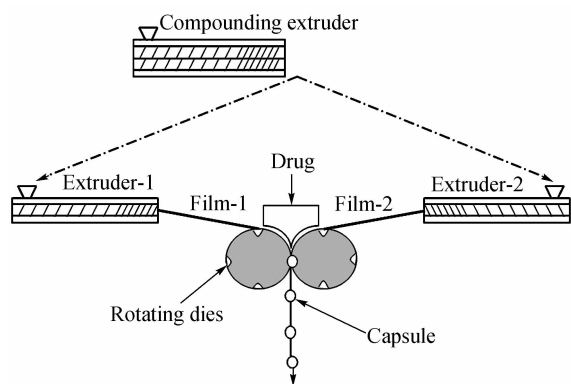


Fig. 6 Schematic representation of soft capsules line used for starch-based materials

The starch-based materials are firstly compounded by a twin-screw extruder then extruded two films by two single extruders. The extruded films are fed between a pair of rotating dies. A “form, fill, seal” process is used that is identical to the one used to prepare traditional soft capsule. Capsule seals are formed by a combination of heat and pressure.

油溶液,使得挤压的封口不稳定.为使淀粉基片材能够很好的封口和提高胶囊力学性能, Tomka 等<sup>[75]</sup>则采用双层片材的方法,内层主要用来封口,而外层则用于提高力学性能和其它所需的性能.

## 4 其它多糖类和植物凝胶在胶囊中的应用

除了 HPMC 和淀粉外,一些其它植物基多糖和微生物多糖也被用来研制药用胶囊.除了作为凝胶剂外,一些凝胶也被直接用于药物载体<sup>[2]</sup>.图 7 给出了一些多糖和植物凝胶的化学结构.

### 4.1 普鲁兰多糖 (pullulan)

普鲁兰多糖,又称异淀粉、出芽短梗孢糖,茁霉多糖.它是由普鲁兰类酵母 (aureobasidium pullulans)产生的线形的胞外多糖,以  $\alpha$ -1,6 糖苷键结合麦芽糖构成同型多糖为主,即葡萄糖按  $\alpha$ -1,4 糖苷键结合而成麦芽三糖,两端再以  $\alpha$ -1,6-

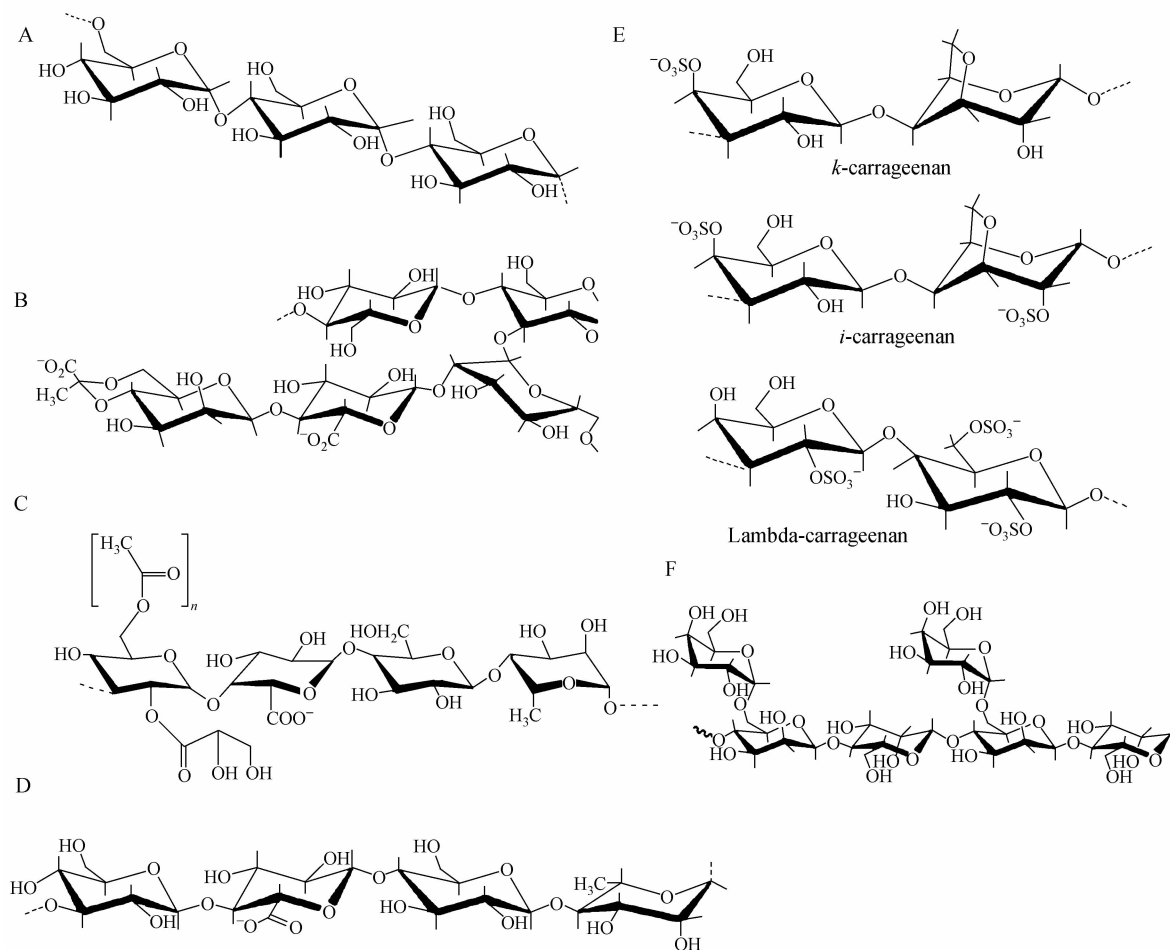


Fig. 7 Chemical structure of polysaccharides: (A) pullulan, (B) xanthan gum, (C) native gellan gum, (D) deesterified gellan gum, (E) carrageenan and (F) guar gum

糖苷键同另外的麦芽三糖结合,如此反复连接而成高分子多糖<sup>[2]</sup>(见图 7, A)。由于普鲁兰多糖具有成模性和阻隔性好、不易于药物发生化学反应等优点,也可以用来制作软胶囊<sup>[79]</sup>和硬胶囊<sup>[76-78,80]</sup>。不过,与 HPMC 和淀粉类似,使用普鲁兰多糖作为原料时也需要添加凝胶剂。有报道<sup>[76,77]</sup>利用普鲁兰多糖为主要原料(质量分数 85%~90%),通过添加其它阳离子(或螯合剂)、少量的卡拉胶及增塑剂,制备出了阻氧性高、透明度好、性能优良的软胶囊和硬胶囊。研究中,首先添加适量的  $\kappa$  型卡拉胶、刺槐豆胶和黄原胶等多糖分子组成连续的网状结构,形成两相体系,使其具有轻微的触变性<sup>[78]</sup>。然后添加普鲁兰多糖,形成了以其为骨架,并和水、山梨醇等填充剂起到黏度匹配的作用可制作硬胶囊。普鲁兰具有成模性好,隔氧性好,不易于药物发生化学反应等优点。普鲁兰本身也可以用来制作软胶囊<sup>[79]</sup>和硬胶囊<sup>[76-78,80]</sup>。

#### 4.2 黄原胶(xanthan gum)

黄原胶又称黄单胞菌多糖、汉生胶、黄单胞多糖,是植物致病菌野油菜黄单胞菌(*Xanthomonas campestris*)以玉米淀粉、蔗糖等为主要原料,经好氧发酵技术生产的一种多用途的微生物胞外多糖。其由 D-葡萄糖、D-甘露糖、D-葡萄糖醛酸、乙酸、丙酮酸组成的“五糖重复单元”构成,其中葡萄糖以  $\beta$ -(1,4)-糖苷键组成,构成主链(见图 7B)。黄原胶在 1969 年被美国 FDA 批准为食品添加剂,广泛应用于食品等领域。目前黄原胶是制作微胶囊的主要壁材,同时也常作为成胶剂用在胶囊制作中<sup>[2]</sup>。

#### 4.3 结冷胶(gellan gum)

结冷胶一种由伊乐假单胞菌(*Pseudomonas elodea*)在中性条件下,有氧发酵而产生的胞外多糖,其为线形多糖,由 4 个单糖分子组成的基本单元重复聚合而成。其重复单元为 1,3- $\beta$ -D-葡萄糖、1,4- $\beta$ -D-葡萄糖醛酸、1,4- $\beta$ -D-葡萄糖、以及 1,4- $\alpha$ -L-鼠李糖,其中葡萄糖醛酸可被钾等离子中和成盐。天然结冷胶,又称高酰基结冷胶,在 1,3- $\beta$ -D-葡萄糖单元上有 2 个取代基,分别是位于 C2 上的甘油酯基(L-glycerate group)和位于 C6 上的乙酰基(acetate group)(见图 7, C 和 D)<sup>[81]</sup>。

与天然结冷胶相比,同样浓度的低酰基结冷胶水溶液转变成凝胶所需的温度较低,所形成的凝胶强度较高<sup>[82-84]</sup>,因此商业用途的结冷胶多为

低酰基结冷胶。结冷胶在 1992 年获得 FDA 认证,在胶囊制作中常被用作成胶剂,以改善胶体的黏度<sup>[2]</sup>。目前也有使用不同酰基结冷胶与淀粉的混合物制备软胶囊的报道<sup>[85]</sup>。

#### 4.4 卡拉胶(carrageenan)

卡拉胶(carrageenan),又称为鹿角菜胶、角叉菜胶,是从一些红藻的细胞壁中提取的一种多糖,其化学结构是硫酸半乳糖。所有的卡拉胶类型均是以 1,3- $\beta$ -D-半乳糖和 1,4- $\alpha$ -D-半乳糖交替连接形成的骨架结构。卡拉胶最常见的为  $\kappa$  型(Kappa)、 $\iota$  型(Iota)、 $\lambda$  型(Lambda)(见图 7, E)<sup>[2]</sup>。卡拉胶可以溶于热水但不溶于有机溶剂,凝胶强度和粘度受分子量、离子强度、盐、氧化剂及其他化学物质的影响。和结冷胶一样,卡拉胶在胶囊制作中,也经常作为成胶剂使用。以卡拉胶为原料作制备软胶囊也有报道<sup>[86]</sup>。

#### 4.5 瓜尔胶(Guar gum)

瓜尔胶是从广泛种植于印巴次大陆的植物-瓜尔豆中提取得到的一种植物胶,主要组分为半乳甘露聚糖。其分子结构为一种非离子多糖,主链为  $\beta$ -(1,4)-D 甘聚糖为单元连接而成,侧链由单个  $\alpha$ -D-半乳糖组成并以(1,6)键与主链相连(见图 7F)。甘露糖、半乳糖的比例为 2:1<sup>[2]</sup>。有报道<sup>[87]</sup>使用复配天然植物胶(瓜尔胶重量份数为 80~90,卡拉胶重量份数为 5~10,黄原月支重量份数为 5~10)用来制作软胶囊。

## 5 总结与展望

寻找新型材料来制备非明胶胶囊是当前药用辅料的发展方向。目前采用羟丙基甲基纤维素(HPMC)制备植物胶囊的报道较多,但是 HPMC 为半合成产品,并非纯天然,在食用安全性上有一些不确定因素并有待进一步的研究。另外 HPMC 原料成本较高,胶囊生产过程中能耗大,因此高成本制约其广泛的应用。全天然的可食用材料则更为理想,一些亲水性高分子多糖和食品胶,如结冷胶、卡拉胶、黄原胶等已经被用来研究制备明胶软胶囊的替代品。但也由于价格和技术问题一直没有成功产业化。

从原材料来源的广泛性和原材料价格上考虑,淀粉被认为是最有潜力的胶囊原料的替代物。淀粉是绿色植物果实、种子、块茎、块根的主要成分,空气中二氧化碳与水光合作用合成的产物,是价格低廉、取之不竭、用之不尽的天然资源。若将

淀粉作为胶囊壁材可弥补胶囊原料价格昂贵和供应不足的缺陷. 由于淀粉的结构和相变性质的复杂性, 淀粉制品的加工、力学性能与稳定性一直都是研究的关键. 近年来随着淀粉结构研究的深入和对淀粉改性技术的发展, 淀粉基材料的力学性能与稳定性研究有了突破性进展. 在此基础上, 淀粉胶囊的研制也得到了很大发展.

由于生产胶囊(包括软硬胶囊)的工艺原理一百多年来基本没有变化, 不断改进的设备都是按明胶的生产工艺进行设计. 目前, 植物胶囊研究很大部分的工作都集中在采用制备明胶胶囊的工艺和设备来满足植物胶囊的制备工艺. 因此材料

的黏度、流变性能以及黏弹性都是研究的主要内容之一. 另一方面, 由于淀粉、HPMC 和一些多聚糖本身的凝胶性能不能满足胶囊的生产工艺, 常需要添加相应的凝胶剂. 在使用传统浸渍成型方法来制备淀粉硬胶囊过程最大的困难就是淀粉溶液的黏度过高, 不易控制厚度和进行自动化生产.

为了解决淀粉本身的凝胶性能不能满足传统明胶胶囊的生产工艺这一困难, 新的制备方法和工艺被研发出来, 如挤出, 注塑等方法. 使用传统塑料加工的挤出技术制备植物胶囊, 是胶囊生产工艺发展中的重大突破.

## REFERENCES

- 1 Jones B E. The Manufacture and Properties of Two-piece Hard Capsules. In: Podczek F, & Jones B E, eds. Pharmaceutical capsules. London: Pharmaceutical Press, 2005. 79 ~ 100
- 2 Coviello T, Matricardi P, Marianecchi C, Alhaique F. J Control Release, 2007, 119: 5 ~ 24
- 3 Al-Tabakha M. J Pharm Pharmaceut Sci, 2010, 13: 428 ~ 442
- 4 Ogura T, Furuya Y, Matsuura S. Pharm Tech Euro, 1998, 11: 32 ~ 42
- 5 Vilivalam V D, Illum L, Iqbal K. Pharmaceut Sci Tech Today, 2000, 3: 64 ~ 69
- 6 Gohil U C, Podczek F, Turnbull N. Int J Pharm 2004, 285: 51 ~ 63
- 7 Kulicke W M, Arendt O, Berger M. Colloid Polym Sci, 1998, 276(7): 617 ~ 626
- 8 Akram M, Naqvi S B, Gauhar S. Pak J Pharm Sci, 2010, 23(2): 149 ~ 154
- 9 Mesnukul A, Yodkhum K, Phaechamud T. Indian J Pharm Sci, 2009, 71(4): 413 ~ 420
- 10 Shayeda R, Gannu R, Palem C R, Rao Y M. PDA J Pharm Sci Technol, 2009, 63(5): 401 ~ 408
- 11 Rane R, Mashru R, Sankalia M, Sankalia J. AAPS Pharm Sci Tech, 2007, 8(2): E1 ~ E11
- 12 Varshosaz J, Tavakoli N, Serri A. Pharm Dev Technol, 2009, 14(3): 305 ~ 311
- 13 Kendall R A, Basit A W. Polym drug delivery. Boca BatlonFla: Taylor Francis, 2006. 35 ~ 46
- 14 Williams R O, Sykora M A, Mahaguna V. AAPS Pharm Sci Techno, 2001, 2(2): E8
- 15 Wang Q Q, Li L. Carbohydr Polym, 2005, 62: 232 ~ 238
- 16 Haque A, Morris E R. Carbohydr Polym, 1993, 22: 161 ~ 173
- 17 Irene C, Brian E J, Fridrun P. Chem Pharm Bull, 2000, 48(7): 951 ~ 956
- 18 Matsuura S, Yamamoto T. Yukuzaigaku, 1993, 53: 135 ~ 140
- 19 Cristina B S, Roberto J A B F W, Ting G W, Tara H M. J Agric Food Chem, 2010, 58: 3753 ~ 3760
- 20 Brindle L P, Krochta J M. J Food Sci, 2008, 73: 446 ~ 454
- 21 Timucin U, Murat T, Umran S G, Burcak G A. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 47: 202 ~ 210
- 22 Wu B J, Deng B Y, Lu Y, Wu W. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69: 294 ~ 302
- 23 Swamy T M M, Ramaraj B, Siddaramaiah. J Appl Polym Sci, 2009, 112: 227 ~ 2240
- 24 Prasad P, Guru G S, Shivakumar H R, Rai K S. J Appl Polym Sci, 2008, 110: 444 ~ 452
- 25 Youngjae B, Amanda W, Scott W. Food Hydrocolloids, 2012, 27: 364 ~ 370
- 26 Marina L, Ali R R S. J Pharm Sci, 2004, 93(11): 2746 ~ 2754
- 27 Li Bo(李博), Shao Ziqiang(邵自强). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2010, (4): 395 ~ 400
- 28 Arvanitoyannis I, Psomiadou E, Nakayama A. Carbohydr Polym, 1996, 31: 179 ~ 192
- 29 Yu L, Christie G. J. Mat Sci. , 2005, 40: 111 ~ 116
- 30 Wang Xiuli(汪秀丽), Zhang Yurong(张玉荣), Wang Yuzhong(王玉忠). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2011, (1): 24 ~ 37
- 31 Li Yue(李玥), Zhong Fang(钟芳), Ma Jianguo(麻建国), Gu Xiaohong(顾小红). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2008, (7): 720 ~ 725
- 32 Li M, Liu P, Zou W, Xie F, Yu L, Pu H, Liu H, Chen L. J Food Eng, 2011, 106: 95 ~ 101

- 33 Chen P, Yu L, Simon G, Liu X, Dean K, Chen L. *Carbohydr Polym*, 2011, 83:1975 ~ 1983
- 34 Liu H, Yu L, Tong Z, Chen L. *Starch*, 2010, 62:624 ~ 629
- 35 Liu P, Yu L, Wang X, Li D, Chen L, Li X. *J Cereal Sci*, 2010, 51:388 ~ 391
- 36 Liu H, Li M, Chen P, Yu L, Chen L, Tong Z. *Cereal Chem*, 2010, 87:144 ~ 149
- 37 Liu H, Xie F, Yu L, Chen L, Li L. *Prog Polym Sci* 2009, 34:1348 ~ 1368
- 38 Liu X, Yu L, Li H, Chen L, Li L. *Cereal Chem*, 2009, 86:383 ~ 385
- 39 Chen P, Yu L, Simon G, Petinakis E, Dean K, Chen L. *J Cereal Sci*, 2009, 50:241 ~ 247
- 40 Liu H, Yu L, Simon G, Dean K, Chen L. *Carbohydr Polym*, 2009, 77:662 ~ 669
- 41 Liu P, Yu L, Li H, Chen L, Li L. *Carbohydr Polym*, 2009, 77:250 ~ 253
- 42 Liu H, Yu L, Simon G, Zhang X Q, Dean K, Chen L. *Carbohydr Res*, 2009, 344:350 ~ 354
- 43 Liu H, Yu L, Dean K, Simon G, Steven Petinakis, Chen L. *Carbohydr Polym*, 2009, 75:395 ~ 400
- 44 Xie F, Yu L, Su B, Liu P, Wang J, Li H, Chen L. *J Cereal Sci*, 2009, 49:371 ~ 377
- 45 Liu X, Yu L, Li H, Chen L, Li L. *Polym Degra Stab*, 2008, 93:260 ~ 262
- 46 Xue T, Yu L, Xie F, Chen L, Li L. *Food Hydrocolloids*, 2008, 22:973 ~ 978
- 47 Xie F, Yu L, Chen L, Li L. *Carbohydr Polym*, 2008, 72:229 ~ 234
- 48 Liu H, Yu L, Chen L, Li L. *Carbohydr Polym*, 2007, 69:756 ~ 762
- 49 Chen P, Yu L, Kealy T, Chen L, Li L. *Carbohydr Polym*, 2007, 68:495 ~ 501
- 50 Yu L, Kealy T, Chen P. *Int Polym Proc*, 2006, 3:283 ~ 289
- 51 Liu H, Yu L, Xie F, Chen L. *Carbohydr Polym*, 2006, 65:357 ~ 362
- 52 Jankowski T. *Int J Food Sci Tech*, 1992, 27:637 ~ 642
- 53 Russell P L. *J Cereal Sci*, 1987, 6:133 ~ 145
- 54 Wurzburg O B. *Modified Starches: Properties and Users*. Florida: CRC Press. 1987
- 55 Xie F, Yu L, Li H, Chen L, *Starch*, 2006, 58:131 ~ 139
- 56 Zou W, Yu L, Liu X, Qiao D, Zhang X, Chen L, Zhang R. *Carbohydr Polym*, 2011, 87:1582 ~ 1588
- 57 Qiao D, Zou W, Liu X, Yu L, Chen L, Liu H, Zhang N. *Starch*, 2012, 64:821 ~ 825
- 58 Eith L, Stepto R T F, Wittwer F, Tomka I. *Manuf Chem*, 1987, 58:21 ~ 25
- 59 Vilivalam V D, Illum L, Iqbal K. *Pharma Sci Technol To*, 2000, 3:64 ~ 69
- 60 Idrissi S, Dumesnil R, Michel L, Traisenl M. *Pharm Acta Helv*, 1991, 66:246 ~ 252
- 61 Stepto R F T. *Polym Int*, 1997, 43:155 ~ 158
- 62 Rindlav-Westling As, Stading M, Hermansson A M, Gatenholm P. *Carbohydr Polym*, 1998, 36:217 ~ 224
- 63 Tharanathan R N. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2005, 45:371 ~ 384
- 64 Yu L, Dean K, Li L. *Prog Polym Sci*, 2006, 31:576 ~ 603
- 65 Xie F, Yu L, Liu H, Dean K. *Int Polym Proc*, 2006, 4:379 ~ 385
- 66 Dean K, Yu L, Wu D. *Compos Sci Technol*, 2007, 67:413 ~ 421
- 67 Dean K, Yu L, Wu D. *J Appl Polym Sci*, 2007, 103:802 ~ 811
- 68 Gao C, Yu L, Liu H, Chen L. *Prog Polym Sci*, 2012, 37:767 ~ 780
- 69 Lan C, Yu L, Chen P, Chen L, Simon G, Zhang X. *Macromol Mat Eng*, 2010, 295:1025 ~ 1030
- 70 Benczedi D, Tomka I, Panayiotou C. *Fluid Phase Equilibria*, 1997, 138:145 ~ 158
- 71 Tomk I. WO90/10019. 1990-07-07
- 72 Yu L, Chrisyte G, Coomb S. WO00/36006. 2000-06-22
- 73 Bae H, Cha D, Whiteside W, Park H. *Food Chem*, 2008, 106:96 ~ 105
- 74 Vinod D V, Lisbeth I, Khurshid I. *PSTT*, 2000, 3(2):64 ~ 69
- 75 Tomka I, Engel D, Brocker E, Menard R. US patent, B1, 6790495. 2005-09-14
- 76 Scott R, Cade D, He X, Cole E T, He X, Cole E. US patent, A1, 0249676. 2005-11-10
- 77 Scott R, Cade D, He X. EU patent, A1, 1072633. 2001-01-31
- 78 Cao K W. US patent, A1, 0274187. 2008-11-06
- 79 Yu Shouhua(余少华), Liu Mouquan(刘谋泉). CN patent, A61K 9/48, 10106967. 2007-11-14
- 80 Osada T, Nishi K. JP patent, A. 2005137935. 2005-06-02
- 81 Jansson P-E, Lindberg B, Sandford P A. *Carbohydr Res*, 1983, 124:135 ~ 139
- 82 Chandrasekaran R, Thailambal V G. *Carbohydr Polym*, 1990, 12:431 ~ 442
- 83 Mazen F, Milas M, Rinaudo M. *Int J Biol Macromol*, 1999, 26:109 ~ 118

- 84 Dai Lin(戴琳), Liu Xinxing(刘新星), Wang Xuequn(王学群), Tong Zen(童真). *Acta Polymerica Sinica*(高分子学报), 2010, (1): 102 ~ 106
- 85 Chantranukul A, Xiao C, Li Z, Chakrabarti S, Okoniewska M K. US patent, A1, 0196436. 2005-09-08
- 8 Modliszewski J J, Kopesky R, Sewall C J. US patent, A1, 0203124. 2010-08-12
- 87 Fan Youling(范友灵), Wang Liming(王黎明), Peng Hongjun(彭宏俊), Wang Mingjie(汪铭阶), Xiong Ziniaoh(熊自鸟). CN patent, A61K 9/48, 1449747. 2003-10-22

## DEVELOPMENT OF CAPSULES FROM NATURAL PLAN POLYMERS

Liang Zhang<sup>1</sup>, Yan-fei Wang<sup>1</sup>, Hong-sheng Liu<sup>1</sup>, Nuo-zi Zhang<sup>2</sup>,  
Xing-xun Liu<sup>1</sup>, Ling Chen<sup>1</sup>, Long Yu<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup> Center for Polymers from Renewable Resources ERCPSP, South China University of Technology, Guangzhou 510640)

(<sup>2</sup> Commonwealth Scientific and Industrial Research, Materials Science and Engineering, Melbourne, Victoria 3169, Australia)

**Abstract** The higher price of raw materials and the well-recognized shortcomings of gelatin capsules, such as animal-derived ingredients, lower soft temperature and the instability of moisture in gelatin, have led to attempts to develop replacement substances, such as various vegetable gums, hydroxypropyl methylcellulose cellulose and modified starch. Although there are many patents and publications on the developing various substances for capsules, only a few non-gelatin capsule products have recently entered the market. The reasons for the lower commercial success include the higher price of these new products due to requirements for new processing facilities, and/or more complex processing conditions. This paper discusses the development of capsules made from various natural plant polymers, including both fundamental science such as microstructure, phase transition and rheology, as well as processing techniques and formulations. As one of the most popular food ingredients and has good film-forming behavior, starch has shown great potential. The achievements in this area have increased our knowledge of polymer science, in particular that of natural polymers. Application of extrusion technique in capsule manufacture is a significant achievement.

**Keywords** Starch, HPMC, Gelatin, Edible gums, Natural polymer, Capsule