

植物软胶囊的新材料与新技术

罗锦杰, 林华庆*, 杨小侠

(广东药学院药物研究所, 广州 510006)

摘要 随着纯天然及素食概念的风靡, 植物软胶囊已经在世界很多国家医药市场引起广泛关注。传统的明胶软胶囊已经不能满足人们日益增长的生活需求。寻找软胶囊新材料和发展新技术已成为植物软胶囊市场发展的必然要求, 本文综述了改性淀粉、食用胶和高分子聚合物等主要材料的特性以及胶囊壳和囊心物改进技术的应用, 为新型植物软胶囊的开发应用提供参考, 并对植物软胶囊的发展进行了展望。

关键词 植物软胶囊; 新材料; 新技术; 研究; 进展

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)05-0635-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150520

New materials and new technology of plant soft capsules

LUO Jinjie, LIN Huaqing*, YANG Xiaoxia

Institute of Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract With the popularity of the concept of being “natural” and “vegetarian”, plant soft capsules have gained widespread attention in pharmaceutical markets of many countries. Looking for new materials of plant soft capsules and developing the new technologies have become a inevitable requirement due to the traditional gelatin soft capsules could not meet the increasing daily life demand of people. The review illustrates the characteristics of the commonly used plant soft capsule materials such as modified starch, gelatin or synthetic polymers, as well as the application of advanced technology concerning capsule shell and core material, providing a reference for the development and application of new plant soft capsules. The promising expectation of plant soft capsules are also illustrated.

Key words plant soft capsules; new materials; new technology; research; progress

This study was supported by the Cooperative Special Fund Project of Educational Department of Guangdong Province(No. 201320)

软胶囊是将液体药物或液果体药物经处理密封于软质囊材中而制成的一种胶囊剂, 广泛应用于保健品和药品行业中。软胶囊发展至今品种多样, 其中明胶软胶囊是现阶段软胶囊市场中应用最广泛的一种, 这种胶原蛋白水解产物因具有许多独特的理化性质和较高的营养价值而深受广大人民群众喜爱, 然而, 随着其广泛应用以及人们生活水平的提高, 明胶软胶囊储存性较差、易变性、不能被一些特殊文化者(犹太人、清真穆斯林)或素食主义者接受等缺点越发突出^[1-2], 加上近年来疯牛病在

世界范围内的传播, 美国食品与药品管理局(FDA)已将明胶从食品添加剂安全性指标 GRAS (generally recognized as safe) 中删除; 2012 年毒胶囊事件的爆发, 更是让明胶胶囊的开发和生产雪上加霜, 严重阻碍了软胶囊的发展, 于是, 开发明胶替代物来制备新型软胶囊已受到广大研究人员的高度重视。

植物软胶囊是以来源于天然植物的植物纤维素或水溶性多糖为原料, 将药物包裹密封而制成的一种软胶囊剂, 其胶料多以天然、半合成及合成物

质来代替明胶,能有效避免疯牛病的传播及毒胶囊事件的发生,且能满足素食主义者等要求,因此被认为是近年来药用辅料研究的热点。然而,软胶囊囊壳材料应具备良好的弹性与强度、包封严密和快速崩解,这种囊壳的封口性能恰恰又是大多数胶料所不具备的,寻找并研发出新型囊壳材料及应用技术是植物软胶囊研究中的一大难题。笔者查阅了大量近几年有关植物软胶囊研究的文献,对植物软胶囊各种新材料与新技术进行归纳综述,以期对植物软胶囊的研究提供参考。

1 植物软胶囊的新材料

植物软胶囊由软胶囊囊壳和囊心物组成,其中软胶囊囊壳包括胶料、增塑剂、水和附加剂,与一般软胶囊相比,其最大特点就是胶料采用纯植物为主的新型非明胶材料,仅仅这一点对软胶囊的研发提出了非常高的要求。

1.1 海藻酸钠

海藻酸钠又称褐藻酸钠,是从褐藻类的海带或马尾藻中提取的一种多糖碳水化合物,是海藻酸衍生物中的一种。作为新型材料,海藻酸钠能与除镁汞以外的二价金属离子发生快速的离子交换反应,生成褐藻酸盐凝胶,其中以与氯化钙形成的凝胶薄膜强度为最大^[3]。关于海藻酸钠的研究,国外比国内开展的更加深入,如美国 FMC 公司以海藻酸钠为主要胶料,与非结晶型增塑剂、甘油混合制成囊材,经压丸制备一种植物软胶囊^[4]。与明胶软胶囊相比,其耐氧化及凝胶强度均有所改善。

与其他非明胶材料相比,海藻酸钠天然无毒,具有良好的凝胶性、增稠性和成膜性。王秀娟等^[3]对海藻酸钠的特性进行研究,结果表明 3% 的海藻酸钠溶液与 5% 的氯化钙在 60 ℃ 下胶化成形,所形成的凝胶性能最好,在此基础上制成的植物软胶囊可大大增加其稳定性。郭卫强等^[5]研究以超低黏度的海藻酸盐为主要材料,加入卡拉胶和 K⁺ 组成的凝固体系,能改善胶囊的凝胶强度。与卡拉胶一样,海藻酸钠可作为非明胶软胶囊囊壳的新型材料,具有广泛的研发前景,近几年亦得到了一些知名企业的重视,如秦皇岛药用胶囊有限公司和中国科学院海洋研究所运用海藻多糖和植物膳食纤维素研制出海藻多糖植物空心胶囊^[6];广东仙乐制药公司于 2014 年 4 月推出全新的以天然海

藻为原料的植物性软胶囊技术^[7],其不仅适用于传统的营养保健品,也适用于护肤品精华胶囊。

1.2 羟丙基甲基纤维素

羟丙基甲基纤维素(HPMC),又被称为羟丙甲纤维素,是由天然存在的纤维素聚合物合成修饰而产生^[8],HPMC 既是一种非离子型的混合纤维素醚,又可作为天然亲水性高分子药用辅料^[9],具有防湿、防霉等作用,且能改善药物的强度和弹性,低黏度的 HPMC 常被用作成膜材料,其制成的囊壳与明胶囊壳相比,除了跟明胶囊壳有相似的特点外,其对药物崩解、溶出影响更小,用药顺应性更高,于是,HPMC 被认为是能替代明胶的植物软胶囊新型材料^[10–11]。

HPMC 植物胶囊 Vcaps[®]是由美国辉瑞公司开发的非明胶胶囊,随后 Licaps[®]充液胶囊、Quali-V[®]等 HPMC 植物胶囊相继诞生。目前上市的 HPMC 植物胶囊以硬胶囊为主,HPMC 的植物软胶囊相对甚少,然而,根据文献^[8,10–11]不难看出 HPMC 具有替代明胶的潜力,其更能符合人们膳食要求和市场需要,在软胶囊领域将拥有强大的发展前景。

1.3 羟丙基纤维素

羟丙基纤维素(HPC)可分为低取代羟丙基纤维素(L-HPC)和高取代羟丙基纤维素(H-HPC),其中 H-HPC 具有良好的成膜性,所得膜坚韧并有弹性,以 H-HPC 为主的 HPC 是一种植物软胶囊的新型材料,如 2011 年 Brown 等^[12]采用 HPC 为主要原料制成羟丙基纤维素胶囊壳。与 HPMC 一样,已形成生产的 HPC 胶囊以硬胶囊为主,软胶囊相对甚少,但良好的热塑性、黏结性和成膜性使 HPC 能在植物软胶囊领域拥有广阔的发展空间。

1.4 普鲁兰多糖

普鲁兰多糖是以 α -1,6-糖苷键结合麦芽糖构成同型多糖为主的高分子多糖,由于具有良好的水溶性透明、硬度强、耐油、可热封、弹性强、延伸率低等特点,现已被用作软胶囊壳的主要凝胶剂,其在崩解时限、内容物氧化、渗油等方面均优于明胶,因此,普鲁兰多糖同样被认为是可用于制备植物软胶囊的一种新型材料^[13]。

张磊^[14]以普鲁兰多糖为主要原料,加上凝胶剂、增塑剂、乳化剂、助溶剂、水等混合制成普鲁兰多糖软胶囊,其质量稳定,不易脆碎,不易水解,可避免因动物蛋白而可能引起的污染,具有广泛的市

场前景和实用价值。连正淦等^[15]在普鲁兰多糖软胶囊基础上,向原胶皮配方添加黄原胶进行优化,结果显示普鲁兰多糖与黄原胶之比为24.03:1,甘油用量为复配胶的0.9倍,水用量为复配胶的7.56倍时,胶皮有最大溶出速率。

1.5 改性淀粉

由于淀粉的结构和相变性质复杂,且不能满足传统胶囊的生产工艺,于是引入淀粉改性技术。改性淀粉指天然淀粉经过适当化学处理,引入某些化学基团使分子结构及理化性质发生变化,生成的淀粉衍生物。在植物软胶囊中,因淀粉凝胶强度的影响因素较多,形成的囊壳往往不太稳定,常采用改性淀粉来代替,即通过适当的化学改性和酶改性可以改变淀粉分子结构,从而获得合适的新型植物囊壳材料。

梁贤昌^[16]采用玉米淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉、可溶性淀粉、糊精预胶化淀粉或其组合,加上适当的增塑剂,制成了一种非明胶空心软胶囊,其具有化学性质稳定,不易生长微生物等优点,推动了植物软胶囊的发展。刘凯培等^[17]用月间草油-变性淀粉软胶囊和月间草油-明胶软胶囊进行囊壳水分及阻隔性能稳定性研究,研究结果表明,变性淀粉囊壳在不同湿度条件下含水量相对稳定,即使在较高湿度条件下也能保持完整,没有发黏现象;且具有良好的阻隔性能,能够防止月间草油氧化损失。

1.6 食用胶

1.6.1 卡拉胶 卡拉胶又称角叉菜胶、鹿角菜胶,是从海洋红藻(包括角叉菜属、麒麟菜属、杉藻属及沙菜属等)中提取的一种多糖,常用的卡拉胶包括 κ 型(Kappa)、 λ 型(Lamda)、 ι 型(Iota)3种,其中只有 κ 型和 ι 型卡拉胶能形成凝胶,凝胶过程是将其溶解在热水中,然后逐渐降温即可使其凝固。卡拉胶具有良好的凝胶特性和复配特性,既可单独作为软胶囊囊壳材料,又可与淀粉或其他食用胶复配来制备软胶囊^[1],其被认为又是一种理想的植物软胶囊新型材料。

Fonkwe等^[18]将亲水性胶质中的 ι 型卡拉胶和 κ 型卡拉胶与膨化剂及其他可供选择的成分均匀混合后制成一种非明胶软胶囊,成功研究出包含 ι 型卡拉胶以及 κ 型卡拉胶之非明胶胶囊壳配方;Modliszewski等^[19]以含 κ -2角叉胶均质热

可逆的凝胶膜作为胶料,与增塑剂、增量剂和pH控制剂等混合制成软胶囊。以上研究均可表明,卡拉胶可单独或通过与其他成膜物质合用制备非明胶软胶囊。

1.6.2 黄原胶 黄原胶又称黄胶、汉生胶,是一种由假黄单胞菌属发酵产生的单孢多糖,黄原胶可以溶于冷水和热水中,具有高黏度,高耐酸、碱、盐特性、高耐热稳定性、悬浮性和触变性等,常被用作增稠剂、乳化剂、悬浮剂和稳定剂,广泛应用于各领域^[20]。与其他糖类相比,黄原胶假塑性更为显著,更易由容器中倾出,在多种浓度下有很高的弹性模量,而且无热胶凝作用,流变学性质与温度、离子浓度无关,在多种浓度下均能凝结。

黄原胶虽然不具备热胶凝作用,但可作为辅助成膜剂起到增稠、改善囊材性质等作用。张雅媛等^[21]将玉米淀粉与黄原胶进行复配,并分析其流变及凝胶特性,结果表明,随着黄原胶比例的提高,复配体系的稠度系数显著增加,流体指数降低,假塑性增强;动态流变学试验显示,复配体又具有更为优越的黏弹性。由此可见,黄原胶可应用于植物软胶囊囊材的制备,复配使囊材黏弹性更卓越。

1.6.3 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孢杆菌通过有氧发酵而得到的新型细胞外多糖,其凝胶机制^[1]是阳离子引发双螺旋间的交链聚合形成三维网络结构。结冷胶具有良好的热稳定性和滞后性,可作为增稠剂、稳定剂、凝结剂和成膜剂等被广泛应用于制药、食品、化工等众多领域。

结冷胶有高酰基和低酰基之分,其中高酰基结冷胶可形成富有弹性而且黏着力强的凝胶,低乙酰基结冷胶则适于提高刚性,两者一般被用于复配^[22]。结冷胶是继黄原胶之后又一种能广泛用于制药工业上的新型微生物代谢胶,在现实中可通过与其他囊壳材料复配来制备性质优良的植物软胶囊囊材,如结冷胶与羧甲基纤维素(carboxyl methyl cellulose, CMC)的复配^[23],适当的结冷胶和CMC比例可提高凝胶弹性和内聚性。降低结冷胶和CMC复配比例可提高复配胶的透明度。

1.6.4 甘露聚糖胶 甘露聚糖是高度分支的多聚体,根据植物来源可分为魔芋葡甘聚糖、半乳甘露聚糖、芦荟甘露聚糖等。其中部分具有良好的凝胶特性,其形成的甘露聚糖胶均为亲水高分子,常用

的有瓜尔豆胶、魔芋胶、刺槐豆胶等。甘露聚糖胶虽不能逆凝胶化,但可以成膜,有研究表明,甘露聚糖胶可与卡拉胶结合形成温敏性胶体,进而改善胶皮机械强度和弹性^[24],此性质对于改善植物软胶囊囊材弹性具有重要意义。

魔芋胶是从魔芋块茎中提取的一种多糖胶,化学成分为葡聚糖,应用较多,具有稳定、增稠、成膜、胶凝等特性,常与其他胶类复配,改善胶皮性质。王元兰等^[25]研究κ-卡拉胶与魔芋胶(质量比为5.5:4.5)复配胶的流变特性,结果表明,复配后其凝胶性质更加明显,兼有典型黏弹性流体的特性。

1.6.5 复配胶 在植物软胶囊的研究与制备中,单独使用各材料时往往会出现许多缺陷,而通过将多种替代材料复配使用,可达到更好的效果。目前国内外对于用复配胶制备软胶囊已经进行了很多研究。徐勇虎等^[26]、Winston等^[27]和王士贤等^[28]均分别以复配胶为囊壳主要材料研究了植物软胶囊的制备方法。

郑文杰等^[29]还研究了复配材料可根据水溶性来选择其他材料进行复配,即含疏水性内容物的软胶囊,其囊壳应采用水溶性的复配材料,而含亲水性内容物的软胶囊,其囊壳可选择脂溶性的复配材料。

1.7 高分子聚合物

某些高分子聚合物因能形成网络结构,具有类似于明胶的凝胶性能,也可用于制备植物软胶囊。潘苏枫等^[30]采用聚乙烯醇(PVA)材料,与山梨醇、甘油、水、海藻酸钠和羟丙甲纤维素等混合研制了一种植物软胶囊囊材配方,其没有氧化交联问题,无需添加抗氧化剂,符合植物软胶囊的囊材要求。Augean等^[31]也研究了以含有乙烯基酯和聚醚的聚合物制备软胶囊的方法。

由高分子聚合物制备的软胶囊虽然性质较为稳定,不易发生交联现象,但高分子聚合物是合成品,且组分不稳定,性质容易有差异,凝胶性能相对较差,安全性还有待考察,这大大限制了高分子聚合物在植物软胶囊领域的应用。

1.8 X胶

英国 Bioprogress 工业公司的研究人员发现了一种用水溶性可生物降解的羟甲基纤维素制成的新胶皮,后被命名为“X胶”^[32]。研究表明,利用X

胶加工的软胶囊制剂外膜具有高弹性和坚韧性,且可任意添加藻酸酯、PVA 或其他各种成分以改变软胶囊外膜的物理性能,即X胶的加工工艺性能要大大优于传统明胶原料。经过多年的探索与研究,Bioprogress公司于2007年又成功制成第一批利用X胶生产的软胶囊制剂——“浴油软胶囊”。该胶囊可在水中几分钟内溶解完毕。作为20世纪末药用辅料工业的一大新进展,X胶拥有较广阔的发展前景,一旦被批准为药用辅料进入医药制剂行业,其很可能在不久的将来改变传统医药制剂业的面貌。

2 植物软胶囊的新技术

植物软胶囊与其他软胶囊相比,具有生物利用度更高、口感更好、有效成分含量更高等优点,然而,渗油、崩解迟缓等问题依然影响着软胶囊的质量。针对这些问题,有学者提出多层胶壳软胶囊、口服咀嚼软胶囊、自乳化药物传递系统等新型技术的概念。

2.1 多层胶壳软胶囊

多层胶壳能使植物软胶囊具有更多的性能以解决渗油、崩解迟缓等问题,即用不同材料制备成两层或以上的胶壳,对内容物进行包裹。其制备方法有喷雾包衣法、浸渍法、层压法等,肠溶软胶囊、外层包衣软胶囊及囊中囊结构是最常见的多层胶壳类型。

肠溶软胶囊是指将胶壳中的胶料与甲醛发生胺缩醛反应失去胺基,使其失去在酸液中的溶解能力,而仍保留羧基,使其能溶于肠液的碱性环境中。常用甲醛浸渍法制备,黄家宇等^[33]对甲醛浸渍法制备肠溶软胶囊的条件进行优化,研究表明甲醛浓度为1%、浸渍时间为60 min为甲醛浸渍法制备肠溶软胶囊的最优条件。向海洋^[34]对桉柠蒎肠溶软胶囊进行了全面研究,表明采用了先进的肠溶软胶囊包衣技术能使药物有效成分免受胃酸和胃内消化酶破坏,在肠道弱碱性环境中顺利溶解释放,同时减少了药物对胃部的刺激,从而延长了药物起效的时间,增加了患者用药的顺应性。Yang等^[35]研制了一种精制鱼油肠溶软胶囊,其崩解时限较明胶软胶囊有所改善。

外层包衣软胶囊即在软胶囊的外层以不同材料包衣,可制得有控释效果的软胶囊剂。朱芳

海^[36]采用聚丙烯酸树脂、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、其他高分子材料等组合成囊材,研究出了一种具有生物可调节性的外层包衣软胶囊,其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。Brown等^[37]制备了三层包衣软胶囊,由内到外分别为密封层、结合层和阻挡层。

囊中囊结构是指多层软胶囊由胶料、琼脂或其混合物构成,内层仅在胃中可溶。这样既能克服某些软胶囊服用时口感不佳的缺点,又能避免在服用后很长时间内口腔中仍出现不良气味或口味的现象。目前此技术在国外已有相关研究,如Sunohara等^[38]研制了一种囊中囊结构软胶囊(外层直径为2.0~20 mm,内层直径为1.0~9 mm),起到掩味和改善口感的作用。

2.2 口服咀嚼软胶囊

口服咀嚼软胶囊实际上是一种速效胶囊,主要是适当增大增塑剂的配比,使胶壳软化适于咀嚼。姜月霞等^[39]运用咀嚼胶囊技术,增大增塑剂的配比,研究出一种以食用椰子油为囊心物的咀嚼型软胶囊。该胶囊稳定性好、便于携带和食用,是一种老少皆宜的营养保健食品。

2.3 自乳化释药系统

植物软胶囊渗油、崩解迟缓等问题还可通过改进囊心物来解决,目前多将囊心物改成新型稀释剂、混悬液、固体或半固体等,自乳化释药系统相对较少。然而,自乳化释药系统所配制的溶液能够与水混溶,加入水中会自乳化形成乳液,可提高药物的溶出度,提高生物利用度^[40],其在植物软胶囊的领域中开发前景良好。

吴琳华等^[41]采用胡椒碱来制备自乳化软胶囊,作为生物利用度增强剂,能够从吸收、代谢等多个途径提高其他药物的生物利用度,这对于一些药理作用好、但吸收困难且容易代谢的药物具有重要的临床意义。文献[42]更指出,向自乳化释药系统中添加水溶性纤维聚合材料如HPMC,能使游离药物和包裹于微乳中的药物在胃肠内达到过饱和溶解,从而增加药物溶解度,提高难溶性药物的生物利用度。

3 应用与展望

植物软胶囊适合于宗教人士,顺应当今自然与

安全的潮流,同时,植物软胶囊的热稳定性更好;但是由于植物软胶囊的原料来自天然植物,这对软胶囊的材料和技术提出了更高的要求,正因为如此,植物软胶囊目前一直没有成功产业化。

为填补国内市场的空白,国家和企业有必要在这方面投入大量财力和人力以寻找新型材料,并采用新技术制备植物胶囊。相信随着科技的进步,更多新型天然的明胶替代材料即将问世,植物软胶囊的质量和生产工艺也会日趋成熟。

参考文献

- [1] Zeng JC, Huang CX, Wu XC, *et al.* Advances in researches of non-gelatin soft capsule shell compositions[J]. *Mod Food Sci Technol* (现代食品科技), 2012, 28(9): 1266-1271.
- [2] Zhang L, Wanga YF, Liu HS. Developing hydroxypropyl methylcellulose/hydroxypropyl starch blends for use as capsule materials[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 98(1): 73-79.
- [3] Wang XJ, Zhang KS, Ren YX, *et al.* Study on the gelling properties of sodium alginate[J]. *Sci Technol Food Ind* (食品工业科技), 2008, 29(2): 259-262.
- [4] FMC Corporation. High strength seamless alginate capsules: US, 20100874618[P]. 2011-03-10.
- [5] Guo WQ, Tang HS. Alginate as raw material in the production plant hollow hard capsules[J]. *Sci Technol Gelatin* (明胶科学与技术), 2011, 31(4): 182.
- [6] Liu LM, Han L, Yang M. The research progress of plant hollow capsules[J]. *Pharm Clin Chin Mater Med* (中药与临床), 2014, 5(5): 60-63.
- [7] Sirio Pharma Co., Ltd. A revolutionary soft capsules plant gum created by Sirio pharmaceutical[J]. *Sci Technol Food Ind* (食品工业科技), 2014, 35(12): 28.
- [8] Al-Tabakha MM. HPMC capsules: current status and future prospects[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2010, 13(3): 428-442.
- [9] Zhang YD, Zhao M, Shao ZQ, *et al.* Study on the pharmaceutical raw materials film performance of the plant capsule[J]. *Guangzhou Chem* (广州化学), 2012, 37(4): 12-17.
- [10] Tuleu C, Khela MK. 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.
- [11] Jones BE, Basit AW, Tuleu C, *et al.* The disintegration behaviour of capsules in fed subjects: a comparison of hypromellose (carrageenan) capsules and standard gelatin capsules[J]. *Inter J Pharm*, 2012, 424: 40-43.
- [12] Brown A, Matthews WM, Margetson DN, *et al.* Hydroxypropyl cellulose capsule shells; CN, 200980131187.6[P]. 2011-07-06.
- [13] Huang LP, Tu JS. Advances of the graft copolymers of pullulan as

- pharmaceutical carriers[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2015, **46**(4):488-492.
- [14] Zhang L. Pullulan soft capsule and its preparation method; *CN*, 201410218210.8[P]. 2014-08-06.
- [15] Lian ZG, Tong QY. Study on formula optimization pullulan-based soft capsule shell[J]. *Sci Technol Food Ind* (食品工业科技), 2012, **33**(11):283-285, 288.
- [16] Liang XJ. A plant hollow capsules and soft capsules composition and its preparation method; *CN*, 101708174[P]. 2010-05-19.
- [17] Liu KP, Jiao DD, Zhang FY. Stability of starch capsule shell about moisture content and atmosphere resisting ability[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2007, **18**(2):439-440.
- [18] Fonkwe LG, Archibald DA, Gennadios A. The non-gelatin capsule shells formulation comprised iota and kappa carrageenan; *CN*, 1649572[P]. 2005-08-03.
- [19] Modliszewski JJ, Sewall CJ. The homogeneous thermoreversible gelatin film containing κ -2 carrageenan and its soft capsules; *CN*, 1791389[P]. 2006-06-21.
- [20] Guo R, Ding EY. Structure performance and applications of xanthan gum[J]. *China Surfactant Detergent Cosmet* (日用化学工业), 2006, **36**(1):42-45.
- [21] Zhang YY, Hong Y, Gu ZB. Rheological and gel properties of corn starch-xanthan mixed systems[J]. *Trans Chin Soc Agric Eng* (农业工程学报), 2011, **27**(9):357-362.
- [22] Wen CX, Liu ZD. A review of research on gellan gum[J]. *China Food Additives* (中国食品添加剂), 2014, (1):204-207.
- [23] Zhu GL, Tong QY. Properties of gellan-carboxyl methyl cellulose mixed gels[J]. *Food Sci* (食品科学), 2014, **35**(19):115-118.
- [24] Cai N, Tu JS. A review of research on non-gelatin soft capsule[J]. *Pharm Clin Res* (药学与临床研究), 2008, **16**(3):208-212.
- [25] Wang YL, Huang SE, Wei Y, *et al.* Rheological properties and microstructure of κ -carrageenan-konjac gum mixed gel[J]. *J Chin Inst Food Sci Technol* (中国食品学报), 2012, **12**(7):49-54.
- [26] Xu YH, Han H, Li RY, *et al.* Preparation of fructan-containing soft capsule shell; *CN*, 201110170404.1[P]. 2012-01-25.
- [27] Winston JRPE, Miskiel FJ, Valli RC. Composition and process for gelatin-free soft capsules; *US*, 5342626[P]. 1994-08-30.
- [28] Wang SY, Wang CH. One kind of formulation and production process of the production of soft capsule shell with plant gum; *CN*, 101273978[P]. 2008-10-01.
- [29] Zheng WJ, Liu JP, Chen HD, *et al.* An overview on soft capsule shell compositions[J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2007, **31**(11):491-495.
- [30] Pan SF. A material formulation of soft capsule; *CN*, 201410549533.5[P]. 2015-02-04.
- [31] Augean M, Corte K, Sanner A, *et al.* The use and production method of soft capsules containing polymer with vinyl ester and polyether; *CN*, 1212832[P]. 2005-08-03.
- [32] Natural Products Insider. BioProgress licenses Xgel film[EB/OL]. <http://www.naturalproductsinsider.com/articles/2000/09/bioprogress-licenses-xgel-film.aspx>.
- [33] Hang JY, Li L. Studies on the preparation conditions of formaldehyde dip method[J]. *J Guiyang Med Coll* (贵阳医学院学报), 2001, **26**(2):107-108.
- [34] Xiang HY. Potent mucus chelating agents-lemon eucalyptus pinene enteric soft capsules[J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2010, **8**(3):237-240.
- [35] Suheung Capsule Co., Ltd. Enteric coated soft capsule composition containing purified fish oil and its preparation method; *KR*, 20120070743[P]. 2014-01-09.
- [36] Zhu FH. Preparation of soft capsules with biological regulation; *CN*, 1432356A[P]. 2003-07-30.
- [37] Brown MD, Muncaster BJ, Nowak EZ. Capsule based drug delivery system; *US*, 6352719[P]. 2002-05-05.
- [38] Sunohara H, Kamaguchi R, Kagawa M, *et al.* Multilayered soft capsule for eliminating bad breath and process for producing the same; *US*, 6426089[P]. 2002-07-30.
- [39] Jiang YX, Yang DJ. Coconut oil soft capsule and its preparation method; *CN*, 102907678A[P]. 2013-02-06.
- [40] Barakat NS. Self-emulsifying system for improving drug dissolution and bioavailability; *in vitro/in vivo* evaluation[J]. *Drug Dev Res*, 2010, **71**(2):149-158.
- [41] Wu LH, Shao B, Cui C. One kind of self-emulsifying soft capsules with piperine and its preparation method; *CN*, 103181913A[P]. 2013-07-03.
- [42] Xu GQ, Su F, He GW. Development of HPMC in pharmaceutical formulations[J]. *Guangzhou Chem Ind* (广州化工), 2014, **42**(4):5-7, 28.