

胶囊剂生产与检测技术

杜秀园◎主编

胶囊剂生产与检测技术

杜秀园 主 编

中央广播电视大学出版社·北京

图书在版编目 (CIP) 数据

胶囊剂生产与检测技术 / 杜秀园主编. —北京:
中央广播电视大学出版社, 2015. 12

ISBN 978-7-304-07210-0

I. ①胶… II. ①杜… III. ①胶囊剂—生产工艺—职业教育—教材 ②胶囊剂—药品检定—职业教育—教材
IV. ①R944. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 199687 号

版权所有, 翻印必究。

胶囊剂生产与检测技术

JIAONANGJI SHENGCHAN YU JIANCE JISHU

杜秀园 主 编

出版·发行: 中央广播电视大学出版社

电话: 营销中心 010-66490011

总编室 010-68182524

网址: <http://www.crtvup.com.cn>

地址: 北京市海淀区西四环中路 45 号

邮编: 100039

经销: 新华书店北京发行所

策划编辑: 韦 鹏

责任校对: 宋亦芳

责任编辑: 韦 鹏

责任印制: 赵连生

印刷: 北京市彩虹印刷有限责任公司

版本: 2015 年 12 月第 1 版

2015 年 12 月第 1 次印刷

开本: 787mm×1092mm 1/16

印张: 17 字数: 396 千字

书号: ISBN 978-7-304-07210-0

定价: 49.00 元

(如有缺页或倒装, 本社负责退换)

编写人员

主 编 杜秀园（铜仁职业技术学院）

副主编 沈国刚（贵州拜特药业有限公司）

刘彦彦（铜仁职业技术学院）

张新卓（铜仁职业技术学院）

张 璐（长春东方职业学院）

编 者 杨 芳（铜仁市食品药品检验所）

张晓丹（大庆医药高等专科学校）

张玲燕（铜仁职业技术学院）

梅 傲（铜仁职业技术学院）

任慧婧（铜仁职业技术学院）

陈 敏（铜仁职业技术学院）

杨 颖（铜仁职业技术学院）

前 言

为适应新形势下全国高等学校高职高专类专业教育改革和发展的需要,坚持以培养高素质技能型专门人才为核心,按照药物制剂技术专业的培养目标,我们确立了“胶囊剂生产与检测技术”课程的教学内容,编写课程标准和本教材。本教材的编写,坚持以服务为宗旨、以就业为导向的原则,以培养药品生产管理及经营管理岗位高素质技能型人才为指导思想,重视知识与实践的有机结合,使教材更多地介绍实际工作环境和主要工作岗位所需知识,并注重加强学生综合知识运用能力的培养。

与传统高职教材相比,本教材在编写体例与内容方面都做了较大改动,目的是突出高职高专教育强调职业能力培养的特色,充分体现“以就业为导向、以能力为本位、以学生为主体”的教育理念。全书共分为五个模块,模块一主要对胶囊剂进行介绍,使学生熟知胶囊剂的含义、特点、分类等基本内容,并了解胶囊剂的发展历程与未来的发展趋势;模块二、三、四分别按照硬胶囊生产、软胶囊生产与胶囊剂包装的基本工作程序来叙述,注重内容与岗位要求的衔接;模块五是胶囊剂质量检查技术,以实例形式介绍典型胶囊剂的药典分析方法,培养学生对药典常见分析方法的应用能力。

本书在编写过程中参考了很多教材及专著,在此向作者一并致谢!

为了适应高职高专教育发展的需要,使教材更加贴近工作实际,我们在编写体例与内容方面做了一些尝试。由于编者水平有限,编写时间仓促,书中难免有不妥之处,敬请读者批评指正。

编者

目 录

模块一 认知胶囊剂	1
知识目标检测	4
模块二 硬胶囊生产技术	6
项目一 硬胶囊认知	6
项目二 硬胶囊一般生产工艺流程	12
项目三 内容物制备	16
项目四 硬胶囊填充	90
知识目标检测	111
模块三 软胶囊生产技术	115
项目一 软胶囊认知	115
项目二 软胶囊一般生产工艺流程	123
项目三 软胶囊制备	127
知识目标检测	167
模块四 胶囊剂包装技术	170
项目一 药品包装认知	170
项目二 胶囊剂包装操作	177
知识目标检测	195



模块五 胶囊剂质量检查技术	198
项目一 空胶囊的质量检查	198
项目二 纯化水的质量检查	211
项目三 原料药的质量检查	217
项目四 中间体的质量检查	234
项目五 成品的质量检查	238
知识目标检测	250
参考文献	255
附录	256
附录一 GMP 术语解释	256
附录二 常用玻璃仪器	260

模块一 认知胶囊剂



知识目标

熟悉胶囊剂的含义、特点、分类；
熟悉胶囊剂的质量要求。



技能目标

能根据处方特点和药理作用将产品设计为适宜的胶囊剂类型。

一、胶囊剂发展历程

胶囊剂是将药物（或加有辅料）填充于空心硬质胶囊，或密封于软质囊材中制成的固体制剂。构成空心硬质胶囊壳或软质囊材的材料统称为囊材。囊材通常由明胶、增塑剂和水组成。近年来也有用甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯醇、变性明胶为材料制备空囊的。

1. 西方胶囊剂发展历史

公元前 1500 年，第一粒胶囊剂在埃及诞生。

1730 年，维也纳的药剂师开始用淀粉制造胶囊剂。

1834 年，胶囊剂制造技术在巴黎获得专利（F. Mothes）。

1846 年，两节式硬胶囊剂制造技术在法国获得专利（J. Lehuby）。

1872 年，在法国诞生了第一台胶囊剂制造填充机（Limousin）。

1874 年，在底特律开始了硬胶囊剂的工业化制造（Hubel），同时推出了各种型号。

1888 年，Parke-Davis 公司在底特律获得制造硬胶囊剂的专利（J. B. Russell）。

1931 年，Parke-Davis 公司的胶囊剂制造速度达到了每小时 10 000 粒（A. Colton）。

2. 我国胶囊剂发展历史

早在明代，为了掩盖药物的苦味、臭味，人们就使用桂圆、糯米纸或面制小盒等包裹药物，然后一并吞服。

正是胶囊剂的诸多特点，使其一出现就受到了重视，并得到了迅速发展。随着机械工业的发展和自动胶囊填充机的问世，胶囊剂从理论上和技术上都得到了较大的发展。目前，胶囊剂是临床口服给药最常用的剂型之一，品种数仅次于注射剂、片剂而居第三位。许多国家的药典都载有胶囊剂。胶囊剂已成为口服固体制剂的主要剂型。



二、胶囊剂的含义、特点与分类

1. 含义

胶囊剂系指将药物（或加有辅料）填充于空心硬质胶囊或密封于软质囊材中制成的固体制剂。被包合的药物及辅料统称为囊心物，外壁称为囊壳，制备囊壳的材料称为囊材。胶囊剂一般供口服，也有用于其他部位的，如直肠、阴道等。

2. 特点

胶囊剂的主要特点有：

（1）药物封于胶囊内，可掩盖药物的不良嗅味，减少刺激性，外形整洁、美观，便于识别、携带，使用方便。

（2）胶囊剂制备时不含黏合剂、不受压，药物分散、溶出快，一般口服后数分钟即可释放药物，血药达峰时间比片剂短，有较高的生物利用度。

（3）对光线、湿气和空气不稳定的药物如维生素、抗生素等，装入胶囊后可提高其稳定性。

（4）药物可以粉末、颗粒、小丸、油溶液等不同形态装入胶囊，以适应不同性质药物的吸收和使用。

（5）药物颗粒或小丸可按不同比例，用不同性质的高分子材料包衣，使之具有不同的释放性能；按一定比例混合后装入胶囊，可起到缓释、控释作用；制成肠溶胶囊、直肠用胶囊和阴道用胶囊可起到定位释放作用，对于在结肠段吸收较好的蛋白质、多肽类药物，可制成结肠靶向胶囊剂。

有些药物不能制成胶囊剂，这些药物有：①药物的水溶液或乙醇溶液。这是因为水和乙醇能使明胶囊壳溶解。②易溶性药物，如溴化物、碘化物以及小剂量的刺激性药物。这是因为胶囊在胃中溶解后局部药物浓度高会刺激胃黏膜。③易风化的药物。其风化时释放出的水分可使囊壳变软。④吸湿性药物。其可使囊壳失去水分而变脆。



图 1-1-1 硬胶囊剂

3. 分类

胶囊剂有多种分类方法。依胶囊的大小，分为普通胶囊、微囊与分子囊；依释药速度快慢，分为速释胶囊与缓控释胶囊；依药物释放部位，分为胃溶胶囊与肠溶胶囊；依囊材性质，分为硬胶囊和软胶囊等。

（1）硬胶囊剂（Hard Capsules）系以下述制剂技术将药物填充于空心胶囊中（图 1-1-1）。

①将一定量的药物加适宜的辅料如稀释剂、助流剂、崩解剂等制成均匀的粉末或颗粒。

②取一种或多种速释小丸或缓释、控释小丸，单独填充或混合后填充，必要时加入适量空白小丸作填充剂。

③将药物粉末直接填充。

【知识链接】

明胶胶囊：明胶胶囊是世界上最受欢迎的两节式胶囊。胶囊由两节精密加工的囊皮组成。胶囊的尺寸多种多样，包括 000[#]、00[#] 等型号。胶囊上还可着色印字，呈现出独特的定制外观。囊体部分有一个锥形边缘，在高速填充机上可顺利地封装胶囊。双重锁合环系统可使胶囊在填充前预锁合，填充药物后则完全套合在一起。胶囊的设计还包括透气孔，以避免在高速填充过程中胶囊内部产生不必要的空气压力而导致反弹。

植物胶囊：植物胶囊是以植物纤维素或水溶性多糖为原料制成的空心胶囊，以满足全天然定位和胶囊制剂解决方案的需求。它保留了所有标准的空心胶囊的优点，如方便服用、有效掩盖味道和气味、内容物透明可见等，同时有着传统明胶胶囊所没有的其他优点。

(2) 软胶囊剂 (Soft Capsules) 也称胶丸，系指将一定量的液体药物直接包封，或将固体药物溶解或分散在适宜的赋形剂中制备成溶液、混悬液、乳状液或半固体状物，密封于球形或椭圆形的软质囊皮中制成的固体制剂 (图 1-1-2)。

按制备方法不同软胶囊剂又可分为两种：用压制法制成的，中间多有压缝，称为有缝胶丸；用滴制法制成的，呈圆球形而无缝，称为无缝胶丸。

(3) 肠溶胶囊剂系指经适宜方法或药用高分子材料处理加工而成的硬胶囊剂或软胶囊剂，亦可用适宜的肠溶材料制备而得，其囊壳不溶于胃液，但能在肠液中崩解而释放活性成分。

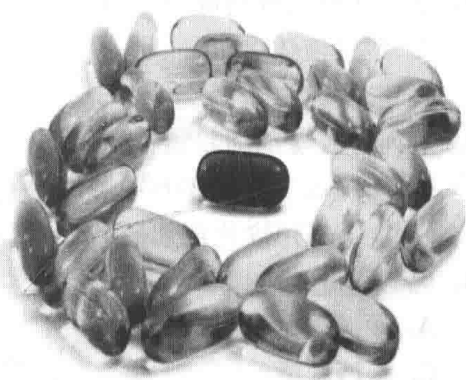


图 1-1-2 软胶囊剂

三、胶囊剂的质量要求

胶囊剂在生产与贮藏期间均应符合下列有关规定：

- (1) 胶囊剂内容物不论其活性成分还是辅料，均不应造成囊壳变质。
- (2) 小剂量贵重药物，应先用适宜的稀释剂稀释，并混合均匀。
- (3) 胶囊剂应整洁，不得有黏结、变形或破裂现象，并应无异臭。
- (4) 除另有规定外，胶囊剂应密封储存，其存放环境的温度不应过高，防止发霉、变质，并应符合微生物限度检查要求。

【课后思考】

1. 胶囊剂的分类有哪几种？
2. 易吸湿和易风化的药物能否制成胶囊剂？为什么？

【技能训练】

实验室自制空白胶囊。



知识目标检测

一、单选题

1. 最宜制成胶囊剂的药物为 ()。
A. 风化性药物
B. 具苦味及臭味的药物
C. 药物的水溶液
D. 吸湿性药物
2. 下列药物不宜制成胶囊剂的是 ()。
A. 酸性液体
B. 难溶性药物
C. 贵重药物
D. 小剂量药物
3. 下列对胶囊剂的叙述错误的是 ()。
A. 可掩盖药物的不良嗅味
B. 可改善制剂外观
C. 生物利用度比散剂高
D. 可控制药物的释放速度
4. 虎驹乙肝胶囊属于 ()。
A. 硬胶囊
B. 软胶囊
C. 肠溶胶囊
D. 缓释胶囊
5. 下列关于胶囊剂的概念叙述正确的是 ()。
A. 指药物填充于弹性软质囊皮中而制成的固体制剂
B. 指药物填充于空心硬质胶囊壳或密封于弹性软质囊皮中而制成的固体或半固体制剂
C. 指药物 (或加有辅料) 填充于空心硬质胶囊壳或密封于弹性软质囊皮中的固体制剂
D. 指药物密封于弹性软质囊皮中而制成的固体或半固体制剂
6. 下列关于胶囊剂囊材的叙述正确的是 ()。
A. 硬、软囊壳的材料都是由明胶、甘油、水以及其他的药用材料组成的, 其比例、制备方法相同
B. 硬、软囊壳的材料都是由明胶、甘油、水以及其他的药用材料组成的, 其比例、制备方法不同
C. 硬、软囊壳的材料都是由明胶、甘油、水以及其他的药用材料组成的, 其比例相同, 制备方法不同
D. 硬、软囊壳的材料都是由明胶、甘油、水以及其他的药用材料组成的, 其比例不同, 制备方法相同

二、多选题

1. 胶囊剂可分为 ()。
A. 硬胶囊
B. 软胶囊
C. 肠溶胶囊
D. 直肠胶囊
E. 胃溶胶囊
2. 下列药物不宜制成胶囊剂的是 ()。

- A. 药物的水溶液或稀乙醇溶液
 - B. 刺激性强的药物
 - C. 易风化或易潮解的药物
 - D. 酸性或碱性液体
 - E. O/W 型乳剂
3. 下列关于胶囊剂的叙述正确的是 ()。
- A. 可以掩盖药物的苦味及臭味
 - B. 生物利用度较丸、片剂高
 - C. 可以提高药物的稳定性
 - D. 可以弥补其他固体剂型的不足
 - E. 药物不能定时、定位释放
4. 易风化药物可使囊壳 ()。
- A. 变脆破裂
 - B. 变硬
 - C. 变软
 - D. 相互粘连
 - E. 变色

三、判断题

1. 胶囊剂可使液态药物的剂型固体化。()
2. 胶囊剂中填充的药物既可以是固体, 也可以是水溶液或稀乙醇溶液。()
3. 胶囊剂中若填充易风干的药物, 可使囊壳软化; 若填充易潮解的药物, 可使囊壳脆裂。()
4. 胶囊剂能掩盖药物的不良嗅味, 提高药物稳定性。()
5. 含油量高的药物或液态药物不宜制成胶囊剂。()
6. 胶囊剂不能延缓药物的释放, 也不具备定位释药作用。()
7. 易溶性的刺激性药物制成胶囊剂有利于掩盖其臭味, 并减少刺激性。()
8. 易风干、易潮解的药物制成胶囊剂, 有利于提高药物稳定性。()

模块二 硬胶囊生产技术

项目一 硬胶囊认知



知识目标

熟悉硬胶囊的分类及各类硬胶囊的特征；
熟悉硬胶囊生产常用辅料及其特性。



技能目标

能进行硬胶囊处方设计；
能合理应用硬胶囊常用辅料。

一、分析各类硬胶囊

- (1) 胃溶胶囊在胃中崩解，属普通型。
- (2) 速溶胶囊囊身、囊帽各有 10 个小孔，内装浸膏性粉末，在热水中能迅速溶解。
- (3) 冷冻干燥胶囊系将液体药物，如乳酸菌、酶类、抗生素类与明胶或聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素溶液灌装于胶囊中经冷冻干燥而成。
- (4) 磁性胶囊系含 0.05 g 伊文思蓝与磁性粉（如铁盐、钐、钴、铁粒）的混合物。
- (5) 双室胶囊系胶囊内有分隔层，用以控制药物释放和分装化学上或疗效上有配伍禁忌的药物。
- (6) 肠溶胶囊以邻苯二甲酸醋酸纤维素（CAP）包制，比以甲醛处理或乙基纤维素包衣的成品质量优越得多。用聚乙烯吡咯烷酮作底衣层，然后用 CAP、蜂蜡等进行外层包衣，可以改善单用 CAP 包衣所产生的“脱壳”缺点。用甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物与苯二甲酸二乙酯-乙醇溶液包衣的胶囊，在酸性人工胃液中振摇 3 小时无变化。

在临床上临时制备肠溶胶囊，一般采用以下几种方法：

① 甲醛与胶囊直接作用。将胶囊剂置于密封器内，使甲醛蒸气与明胶起作用而生成甲醛明胶。

甲醛明胶中已无游离氨基，失去与酸结合的能力，故不能溶于胃的酸性介质中。但其仍含有羧基，故能在肠液的碱性介质中溶解，释出药物而产生药效。此种肠溶胶囊的肠溶性很不稳定，依甲醛的浓度、甲醛与胶囊接触的时间、成品储存时间等而改变，储存较久的制品往往在肠内不崩解。有人做过甲醛磺胺胶囊的试验，结果表明在甲醛气体中硬化 12 小时或在甲醛溶液中硬化 72 小时，两者吸收甲醛的量相似，均约 60 mg/g，贮于真空干燥器中，经 20 天、35 天及 50 天后，各硬化胶囊中的甲醛含量均保持不变。实验表明储存期对硬化胶囊释放药物有很大影响。以甲醛溶液硬化的胶囊 $t_{1/2}$ 为 5~8 小时，储存后 5~8 小时释放 1.5%~20% 的药物；但以甲醛蒸气硬化，其 $t_{1/2}$ 起初亦为 5~7 小时，储存后却无变化。

② 甲醛、其他物质与胶囊作用。将填装的胶囊剂依次投入 6.2% 甲醛的乙醇溶液中在室温下浸 10 分钟，5% 硬脂酸的乙醇溶液中于 45℃ 下浸 5 分钟，16% 萨罗的乙醇溶液中于 40℃ 下浸 3 分钟，20% 石蜡的乙醇溶液中于 20℃~25℃ 浸 3 分钟，每次浸毕取出，待干燥后再放入石灰干燥器中干燥 24 小时，密闭储存备用。也可用甲醛：丙酮（1：60）溶液喷洒于胶囊剂上而制成肠溶胶囊，效果更好。

③ 采用两种聚乙烯树脂（gelvaC-3V-10 和 vinacASB-10）作为包衣剂，并用蓖麻油作增塑剂，其最适宜的浓度为树脂 12%、蓖麻油 10% 及丙酮 48%。包衣时将胶囊放置于烧杯中，加入包衣剂，并使胶囊在烧杯内转动。

据文献报道，用硬脂酸正丁酯 45%、巴西棕榈蜡 30% 及硬脂酸 25% 的熔融混合物保持 75℃ 进行小量包衣，效果尚佳。

（7）缓控释胶囊。

① 缓控释胶囊系将不同性质的药物制成不同释放速度的颗粒或小丸，必要时加入适量的填充颗粒以控制主药的释放（如 30% 为速释部分，30% 为 4 小时后释放，30% 为 8 小时后释放，10% 为填充颗粒）。市售的 spansule 类型缓释胶囊，系将主药分为 4 等份，其中 1 份作为开始剂量的速效部分，其他 3 份分别用阻滞剂包衣处理成 3 小时、6 小时、9 小时缓释的小丸，然后将这 4 份半成品混合装于硬胶囊中。给药后半小时内可达到血药浓度高峰，药效可维持 11 小时。苯乙双胍（降糖灵，phenformin）缓释胶囊，系用硬脂酸作阻滞剂制粒，一半包肠溶衣，混匀填装于胶囊中而成。阿司匹林缓释胶囊系由阿司匹林颗粒与阿司匹林聚甘油硬脂酸酯两种缓释颗粒按一定比例（1：2 及 1：3）组成。另外还有普鲁本辛、苯海拉明、氯化钾等缓释胶囊系用油脂类作阻滞剂制成的。速效伤风胶囊是一种与 spansule 类似的胶囊。

② 胃内漂浮胶囊。此种胶囊由囊心物和囊壳组成。在胃液中囊壳溶解后，囊心物表面形成一层凝胶屏障，并保持原状漂浮于胃液面之上，直至药物全部释放。

③ 胃内膨胀系统。此系统包含一个膨胀室以延长胃内滞留时间，室中含一种液体如乙醚，可在体温下产生气体使该室在胃中膨胀。囊中贮库为饱和药物的聚合物基质。口服后胶囊溶解，释出药库和膨胀室，后者自动膨胀，使贮库保留在胃中，药液连续从贮库扩散至胃液中。膨胀室还包含一个生物蚀解的聚合物（如聚乙二醇和聚乙烯的共聚物）丝，它在胃液中渐渐溶解，经一定时间后使膨胀室压缩，系统从胃中自动排出。



④胃内渗透压控释系统。将渗透压控释系统放入胃内膨胀系统内，可在胃中控释药物。此系统外面的生物蚀解胶囊，到达给药部位（如胃）迅速崩解。膨胀漂浮支撑物为一可变形的空聚合物袋，含有一种液体，在体温下汽化使袋胀大。渗透控释系统包括药物库和渗透活性室两个部分。贮库为一可压缩的袋，蒸气和液体不能穿透，有一个释药孔。渗透活性室含有一种渗透活性盐，包含在一半透性房中，在胃中胃液不断透过半透膜进入渗透活性室，溶解渗透活性盐，对压缩袋形成渗透压，压缩贮库，使药液从释放孔中释放。膨胀支撑物有一生物蚀解栓，经预定时间后蚀解，使支撑物缩小而从胃中排出。

(8) 植入胶囊系以硅橡胶作药物载体，将药物密封于聚四氟乙烯制成的硅橡胶管中，填装于胶囊中而成。使用时置水中加热灭菌，待胶壳溶解，即可将胶管植入人体组织中，如黄体酮制品，药效可达1年以上。

(9) 气雾胶囊系将适用于气管吸入的药物粉剂填充于胶囊中，使用时将胶囊放置于推进器内，穿孔后，转动推进器向口内喷射药物微粒。此种胶囊的药效比口服的快，剂量可减少至1/10。

(10) 泡腾胶囊（如地塞米松泡腾胶囊）系将主药与碳酸氢钠、富马酸、枸橼酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、微粉硅胶、tritonX-100等混合，填装于胶囊中而成，可供阴道或直肠给药。用前将胶囊打一小孔，加入适量的蒸馏水，置于应用部位，使其发泡，将药物释放黏附于黏膜表面。

二、硬胶囊常用辅料

选择辅料的原则：

(1) 加入的辅料应提高药物及空胶囊的物理及化学稳定性，如不使药物由于受热、见光、吸湿而引起变化，并保持稳定的pH范围。

(2) 辅料与药物混合后所得混合物应有适当的流动性，能顺利装入胶囊，同时具有一定的分散性，遇水不会黏结成团而影响药物的溶出。

(3) 加入辅料有利于制备在胃中不溶的肠溶胶囊及其他特殊胶囊如长效口服胶囊，以控制释药时间及速率，促使药物分散度最大，使疏水性、难溶性药物加快溶出。

(4) 选用辅料时，固然要考虑辅料应符合制备工艺和剂型的要求，对制剂疗效、稳定性均产生良好的影响，但也不可忽视辅料对制剂安全性的作用。辅料的加入不仅要求不增添制剂的毒副反应，更希望达到改善制剂质量的目的，因此选用时要谨慎。

（一）稀释剂与吸收剂

用于增加药物重量与体积，利于成形和分剂量的赋形剂称为稀释剂（diluents）。用于吸收原料中多量液体成分的赋形剂称为吸收剂（absorbents）。稀释剂和吸收剂统称为填充剂或填料（fillers）。填充剂广泛用于胶囊剂、片剂、浸膏剂、冲剂、散剂、丸剂等药物固体制剂。胶囊剂系机械化生产的剂型，填充体积一般不小于0.15 ml，而不少药物单剂量体积都小于0.15 ml，因此，对这类小剂量药物胶囊剂必须加填充剂方能成形。

1. 稀释剂与吸收剂的选用原则

(1) 应首先考虑填充剂吸湿性对制剂的影响。若填充剂易于吸湿，则既影响剂型的成

形,又影响其分剂量,储存期质量也难以得到保证。通常用临界相对湿度(CRH)来衡量水溶性物质的吸湿性强弱,CRH越大越不易吸湿。几种水溶性物质混合后其CRH不是像水不溶性混合物那样具有加和性,而是遵从Elder假说:“混合物的临界相对湿度大约等于各物质的临界相对湿度的乘积,而与各组分比例无关。”显然,混合物的CRH一定比其中任何一个组分的CRH低,如半乳糖(CRH=95.5%)与蔗糖(CRH=84.5%)混合,其 $CRH_{混}=95.5\% \times 84.5\% = 80.7\%$ 。可见,选用水溶性填充剂时,对易吸湿的水溶性药物,应在查阅或测定其CRH后,选用CRH值尽可能大的填充剂;选用水不溶性填充剂时,吸湿量越低越好,以保证在通常湿度条件下不易吸湿。

(2) 胶囊剂在选择稀释剂的时候还应注意其相对密度是否与被稀释的主药相近,否则会因为密度差异大而导致分层,填充时会影响主药的含量。处方中若含有较大液体成分不能被其他组分吸收完时,方可考虑加入吸收剂。

2. 常用的稀释剂与吸收剂

(1) 淀粉。根据制备原料分为玉米淀粉、小麦淀粉、马铃薯淀粉,其中玉米淀粉最为常用。淀粉具有黏附性,粉体流动性较差,但性质稳定,能与大多数药物配伍,价格便宜。

(2) 乳糖。市售乳糖为牛乳清制得,由蔗糖和半乳糖组成,为白色或类白色结晶性粉末,无嗅,微甜。常用的乳糖无吸湿性,流动性较好,性质稳定,能与大多数药物配伍。

(3) 微晶纤维素(MCC)。MCC由植物纤维素部分水解而得。本品为白色、无嗅、无味、由多孔微粒组成的晶体粉末。根据粒径和含水量不同分为若干规格,如商品名为Acicel的规格有HP101、HP102、HP201、HP202、HP301、HP302等。

(4) 无机盐类。无机盐类包括氧化镁及一些无机钙盐,如硫酸钙、磷酸氢钙和碳酸钙等。使用时应注意硫酸钙对某些主药(四环素类)的含量测定有干扰。

(二) 润湿剂与黏合剂

有些情况下,主药较轻、比容较小,需要将胶囊剂的内容物制成颗粒,以便于填充,此时需要用到润湿剂或黏合剂。

润湿剂是指本身没有黏性,但能诱发待制粒物料的黏性以利于制粒的液体。在制粒过程中常用的润湿剂是纯化水和乙醇。

(1) 纯化水。纯化水无嗅、无味、无毒、价廉易得,适用于对水稳定的药物。但干燥温度较高,干燥时间长,对于水和热敏感的材料非常不利。在处方中水溶性成分较多时可能出现发黏、结块、润湿不均匀、干燥后颗粒发硬等现象,此时最好选择适当浓度的乙醇,以克服上述不足。

(2) 乙醇。乙醇可用于遇水易分解的药物或遇水黏性太大的物料。中药浸膏的制粒常用乙醇水溶液作润湿剂。随着乙醇浓度的增大,润湿后所产生的黏性降低。常用的浓度为30%~70%。

黏合剂是指对无黏性或黏性不足的材料给予黏性,从而使材料聚结成粒的辅料。常用黏合剂如下:



(1) 淀粉浆。淀粉浆由淀粉在水中受热后糊化而得。淀粉浆的制法有煮浆法和冲浆法两种。①煮浆法：将淀粉混悬于大量水中，在夹层容器中加热并不断搅拌糊化而成。②冲浆法：将淀粉混悬于少量（1~1.5 倍）水中，然后根据浓度要求加入一定量的沸水，不断搅拌糊化而成。由于淀粉浆价廉易得，且黏合性良好，因此是制粒中首选的黏合剂。

(2) 纤维素衍生物。它系指天然的纤维素经处理后制得的各种纤维素衍生物。常用的有甲基纤维素（MC）、羟丙基纤维素（HPC）、羟丙甲纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、乙基纤维素（EC）等。

(3) 聚维酮（PVP）。根据分子量分为多种规格，如 K_{30} 、 K_{60} 、 K_{90} 等。其中常用的规格是 K_{30} 。本品为无嗅、无味的白色粉末，既溶于水又溶于乙醇，因此可用作水溶性或水不溶性物料以及对水敏感药物的黏合剂。本品最大的缺点是吸湿性强。

（三）崩解剂

一般胶囊剂口服后，囊壳在胃中 10~20 分钟即破裂，填充的药粉可迅速分散，故一般不需要崩解剂。但是许多胶囊剂是将药物制成颗粒、小丸或片剂装入囊壳中的，故制备时需加入崩解剂。

(1) 干淀粉。干淀粉是一种经典的崩解剂，其吸水性强，吸水膨胀率为 186% 左右，适用于水不溶性或微溶性的药物，而对易溶性药物的崩解作用较差。

(2) 羧甲基淀粉钠。羧甲基淀粉钠的吸水膨胀作用非常显著，其吸水后膨胀为原体积的 300 倍，是一种优良的崩解剂。

(3) 低取代羟丙基纤维素。低取代羟丙基纤维素是近年来国内应用较多的一种崩解剂，具有很大的比表面积和孔隙率，有很好的吸水速度和吸水量，吸水膨胀率为 500%~700%。

(4) 交联羧甲基纤维素钠（CCNa）。由于交联键的存在，CCNa 不溶于水，但能吸收数倍于本身重量的水而膨胀，体积膨胀为原来的 4~8 倍。当与羧甲基淀粉钠合用时，效果更好；与干淀粉合用时，崩解作用会降低。

（四）润滑剂

在制备胶囊剂的过程中，粉末的流动性对填充效果影响很大，如针状结晶或引湿性药物流动性差，填充较为困难，容易造成装量差异过大。在制备过程中，常加入润滑剂以减少颗粒间的黏着性，增加粉粒的流动性，使药物顺利装入胶囊。

(1) 硬脂酸镁。硬脂酸镁为优良的润滑剂。粉末呈白色，触摸有细腻感，松密度小。其具有疏水性，妨碍药物的溶出和生物利用度，与个别药物（如阿司匹林）产生配伍禁忌，故用量宜小，必要时用其他润滑剂代替。

(2) 微粉硅胶。微粉硅胶为优良的助流剂。粉末呈白色，无嗅、无味，比表面积大，常用量为 0.1%~0.3%。

(3) 滑石粉。滑石粉是经过纯化的含水硅酸镁，为优良的助流剂。粉末为白色或灰白色，触感柔软。它可将颗粒表面的凹陷处填满补平，降低颗粒表面的粗糙度，从而降低颗