

中药硬胶囊剂存在的质量问题及对策

★ 周建波^{1*} 王跃生² 王金钱² 宋小玲¹ 于红波¹ 姚珍珍¹ (1. 江西中医学院 南昌 330004; 2. 江西本草天工科技有限责任公司 南昌 330006)

摘要:本文主要阐述了中药硬胶囊剂存在的共性质量问题:吸湿、装量差异、崩解时限不合格、微生物污染。并对其可能原因进行分析,提出了相关对策,有利于中药硬胶囊剂的发展。

关键词:中药硬胶囊剂;质量问题;原因;对策

中图分类号:R 944.5 **文献标识码:**A

The Quality Problems and Countermeasures with Hard Capsule of the Traditional Chinese Medicine

ZHOU Jian-bo¹, WANG Yue-sheng², WANG Jin-qian², SONG Xiao-ling¹, YU Hong-bo¹, YAO Zhen-zhen¹

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004;

2. Jiangxi Herbfine High-technological Limited-liability Company, Nanchang 330006

Abstract: This article mainly explained the quality problems and its' countermeasures with hard capsules of the traditional Chinese medicine which including moisture, content uniformity, nonconformity disintegration time, microbial contamination. And it analyzed the possible causes, provided some correlated countermeasures. It is good for the development of the hard capsule of the traditional Chinese medicine.

Key words: hard capsule of the traditional Chinese medicine; quality problems; causes; countermeasures

1 中药硬胶囊剂的吸湿问题

中药硬胶囊剂内容物按加入原料种类可分为中药浸膏、浸膏和生药粉或中药全粉末三种,而经提取精制方法得到的中药浸膏皆有不同程度的吸湿性,这就影响了制剂的成型,如导致胶囊变软、变色、内容物霉变等,影响了制剂成品质量。

吸湿性是物质分子和水分子之间亲和力的表现,水分子通过气-液界面扩散进入药物内层所致。固体药物制剂自身所含水分是影响其稳定性的重要因素,因为水分是化学反应发生的媒介,水分含量越高,反应越快。同时药物的吸湿性也与环境相对湿度有关,环境相对湿度越大,药物越容易吸潮^[2]。

1.1 吸湿性评价指标和评价方法

中药固体制剂的吸湿性,主要通过以中药粉末或颗粒的临界相对湿度(CRH)和吸湿百分率为评

价指标。CRH值越小,吸湿百分率越大,吸湿性越强。

1.2 吸潮原因

1.2.1 药物自身因素 中药本身成分复杂,除了含有效成分外,尚含淀粉、糖类、无机盐、黏液质等极易吸湿成分,中药浸膏经水提后得到有效成分,同时也含有淀粉、糖类、无机盐、黏液质等成分,这也导致了中药浸膏粉易吸湿变潮。有些中药有效成分本身属于皂苷类、生物碱类而极易吸潮^[3]。

1.2.2 生产方面因素 中药硬胶囊剂的制备过程一般需经提取、分离纯化、浓缩精制、干燥和成型等环节。不同的提取和精制方法,将直接影响中药浸膏有效成分含量和理化性质,不同的干燥方式和成型方法对制剂吸湿性有很大影响,如采用传统的烘箱干燥得到的中药浸膏粉易吸潮结块,而采用喷雾

* 作者简介:周建波,男,江西中医学院2009级药剂研究生。E-mail:jamebob@163.com.

干燥方法得到的物料吸湿性和流动性均较好。

1.2.3 包装方面因素 中药硬胶囊剂在包装和贮存过程中,包装材料的选择将影响产品的质量,密闭性差的包装材料可能导致胶囊壳变软、内容物吸潮变色、霉变等。

1.2.4 外部环境因素 我国地域辽阔,各地环境相对湿度差异较大,长江以南地区(南方)气候比较潮湿,而长江以北地区(北方)主要以干燥气候为主。尤其是江南地区的黄梅雨季节,环境湿度大异常明显。

1.3 防潮对策

1.3.1 选择合适的提取纯化方法 (1)水提醇沉法。

水提醇沉法是目前运用比较广泛的一种中药提取纯化方法。药液经水提后用不同浓度的乙醇醇化,除去了部分蛋白质、多糖、黏液质、无机盐等水溶性成分,降低了浸膏的吸湿性。《中国药典》2010版一部中肠胃适胶囊、肾衰宁胶囊即采用此法制备^[4]。

(2)高速离心法。

高速离心法是通过高速离心机的高速运转,使离心加速度远大于重力加速度,而使沉降速度加快,达到除去药液中杂质沉淀的目的。沉降式离心机分离药液中杂质具有省时、省力、药液回收完全、有效成分含量高等特点,尤其适合于分离难以沉降过滤的细颗粒及絮状悬浮液。秦雪梅^[5]等分别采用板框过滤法和高速离心法对宫瘀净胶囊水提液进行除杂,并考察浸膏的性状及吸湿性、流动性,结果,采用高速离心法对宫瘀净胶囊水提液进行除杂后,得到的浸膏粘性明显降低,浸膏粉流动性更好,吸湿百分率降低明显。

(3)膜分离之超滤技术。

超滤技术是一种具有分子水平的薄膜过滤技术,通过膜两侧的压力差为推动力,可将不同分子量的溶质进行选择分离。对分离热敏性、保味性、和易发生化学变化的物质最为适用。通过运用超滤膜滤除水提物中的主要大分子物质,如多糖、蛋白质、纤维素、淀粉等易吸湿成分,可显著降低纯化后所得浸膏的吸湿性。李淑莉^[6]等分别采用膜分离法和醇沉法比较对黄连解毒汤回收率及去渣率的研究,王文祥^[7]等分别采用膜分离法和醇沉法精制血府胶囊,比较两种方法对有效成分含量的影响,结果膜分离法均明显优于醇沉法。

(4)大孔树脂吸附分离技术。

大孔树脂吸附分离技术是通过不同极性的树脂

选择性地吸附药液中的有效成分,去除无效成分,以达到精制纯化的目的,且所得精制成分纯度高,杂质少,有利于制成不同剂型。杨桦^[8]等使用大孔树脂提取分离川草乌总生物碱,结果总生物碱提取率达85%,同时除去了82%的水溶性杂质。

1.3.2 选择合适的制粒方法 对于一些中药浸膏粉,通过选择制粒方式可明显改善其吸湿性,而不同的制粒方法中,物料的混合方法也不尽相同,导致颗粒的吸湿性不同。孙淑萍^[9]等以黄芪浸膏为模型药物,比较了不同制粒方法对颗粒粉体学特性的影响,结果制粒后所得颗粒与原粉相比,吸湿性明显降低,吸湿性降低的顺为:干法制粒>摇摆式制粒机二次制粒>混合制粒>离心制粒>摇摆式制粒机一次制粒>原粉。

1.3.3 选择合适的干燥方式 中药提取纯化后一般需干燥处理。常见的干燥方法有减压干燥、冷冻干燥、喷雾干燥、微波干燥等,不同的干燥方法原理不尽相同,干燥后得到的浸膏粉末的理化性质差异较大,吸湿性也有很大差异。杨胤^[10]等比较了不同干燥方式对调经益母浸膏粉、肾石通浸膏粉及复方板蓝青浸膏粉吸湿的影响,结果表明,微波干燥后产物水分含量最低,防潮效果最好。

1.3.4 包衣技术的运用 黄庆德^[11]等采用欧巴代(AMB型)对克癯胶囊中药颗粒进行包衣处理,结果包衣后颗粒的吸湿率比未包衣颗粒明显降低。吕红^[12]等采用羟丙基甲基纤维素对便通胶囊中药颗粒进行薄膜包衣,极大改善了颗粒的吸湿性。

1.3.5 选择合适的辅料 不同的药用辅料对中药浸膏的吸湿性改善程度各不相同。常用的有淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、微粉纤维素、乳糖、糊精、磷酸氢钙、甘露醇、山梨醇、硫酸钙等。杨小妹^[13]等研究不同辅料对中药十全大补汤浸膏的吸湿性实验,发现浸膏粉与辅料按1:1混合后,吸湿量明显发生改变,具体为:磷酸氢钙<羟丙基甲基纤维素<甘露醇<微晶纤维素<硫酸钙<淀粉<乳糖<糊精<羧甲基纤维素钠<聚乙烯吡咯烷酮<山梨醇<原粉。冯翰^[14]等考察了三种不同配方的辅料对消炎胶囊吸湿性的影响,结果淀粉和聚乙烯吡咯烷酮可使吸湿率降低27.3%;富志军^[15]等以临界相对湿度、流动性、休止角等粉体学特征为考察指标,对风湿灵胶囊的成型工艺进行了研究,结果,吸湿程度为乳糖<微晶纤维素<淀粉与微晶纤维素混合物<淀粉。

1.3.6 合理选择包装材料 目前常采用的包装材料有玻璃瓶、塑料瓶、铝塑包装材料等。一般来说,玻璃瓶密封性要好于塑料瓶,玻璃瓶封口比不封口

防潮效果好,封口材料防潮效果:木塞>塑料塞>蜡纸。塑料瓶包装的防潮性能依次是:双环套盖>旋钮腔垫单盖>旋钮塑盖。对于湿度和氧不稳定的物料,可考虑采用双铝塑包装并抽真空以隔绝空气中水分和被氧化的影响。丁红婴^[16]等在包装材料对中成药质量影响的研究中提出,中成药在包装材料选择上应谨慎使用塑料包装和铝塑包装,因其密封性和耐热性均不如玻璃瓶包装,且容易导致微生物检查不合格、性状检查不合格、水分超标等质量问题。

2 中药硬胶囊剂的装量差异问题

2.1 原因分析

2.1.1 物料因素 中药胶囊剂进行胶囊填充时要求中药粉末流动性好、粉尘飞扬低,中药复方粉末要求混合均匀、不分层,这对保证制剂的质量具有重要意义。但在实际生产过程中,由于内容物既有中药材原粉、中药浸膏及中药浸膏和生药粉组成的复合物,这就导致填充物质地、密度、比重的不均一性,从而影响了胶囊填充时粉末的流动性,造成装量差异^[17]。

中药硬胶囊剂填充用到的物料还有胶囊壳,胶囊壳应根据药物剂量大小、各种药粉的细度、比重等情况进行选择,这对保证药效、服用剂量准确具有直接意义。但是由于目前生产空心胶囊的厂家众多,一些非正规厂家生产的不合格胶囊壳可能导致囊重、容积产生一定差异,最终导致装量差异^[18]。

2.1.2 人为因素 手工填充胶囊,一般使用胶囊分装器完成。胶囊填充方法可简单分为定量填充和非定量填充两种。定量填充法即一次性称量胶囊填充所需药物用量,置于胶囊分装器上填充,为防止胶囊填充过程损耗造成不足量,均多投一个或几个胶囊备份。但是由于操作者熟练程度和填充力度有差异,振动次数和力度不同,从而使得药料分布不均匀造成装量差异;非定量填充法即一次多投料,待填充完全再去掉多余的药粉,此法虽保证了胶囊填充完全,但却因投料过多、加上操作者个人差异及药粉不同属性而导致装量差异^[19]。

2.1.3 生产工艺因素^[20] 中药硬胶囊剂内容物为中药材粉末、中药浸膏或中药浸膏和生药粉复合物,因此中药材的粉碎度、中药浸膏提取精制方法的选择、干燥方式的选择、制粒方法的选择等生产工艺因素将直接影响中药材粉末或中药浸膏的流动性、吸湿性等粉体学性质,进而产生装量差异。

2.2 解决装量差异问题的相应对策

2.2.1 选择合适的赋形剂 顾王文^[21]等通过往通

脉化栓胶囊中药颗粒中加入一定量的助流剂滑石粉后,颗粒的休止角明显减小,流动性增加,装量差异减小;曾环想^[22]等选用 Avicel PH302 作稀释剂,改善了环扁桃酯胶囊填充时的装量差异,且粉末流动性极佳。

2.2.2 生产工艺优化 詹冬华^[23]等通过优化田七痛经胶囊处方工艺,选用滑石粉和羧甲基纤维素钠为辅料,改善了胶囊填充时的装量差异;顾王文等通过控制通脉化栓胶囊中药颗粒大小、选择助流剂滑石粉等方法,达到了降低装量差异的目的;刘明乐^[24]等通过对粉性成分较多的半浸膏或全粉物料制粒时采用 75% 乙醇拌和制粒,全浸膏则用 95% 乙醇拌和制粒,烘干后(水分控制在 2~3%)放置 4 天再填充,药料吸附“沾盘”现象明显减少。

2.2.3 胶囊填充机装量精度调节 胶囊填充机是中药胶囊剂生产过程中重要的设备。有的胶囊填充机通过计量盘内装料孔的容积进行计算装量,若计量盘越厚,则内孔装入的药料体积越多,装药量越重,反之则轻。通过确定计量盘的厚度,然后再调整充填杆的压入深度,改变粉柱的压实程度和一致性,以获得理想的装量。为此可根据不同型号的胶囊壳选择不同厚度的计量盘,调整充填杆的充入深度,选用合适硬度的压缩弹簧,调整好装药凸轮的角度等措施来达到装药量准确一致的最终目的^[25]。邱建国^[26]等通过调节全自动胶囊填充机的冲针压力和改善颗粒流动性方法解决了贞芪扶正胶囊装量差异大的问题。孙绍桐^[27]等在全自动胶囊充填机充填质量的影响因素分析研究中指出,胶囊转塔各工位和粉剂充填机构对充填质量均产生重要影响,因此胶囊充填机的安装准确性、同步性非常重要。

2.2.4 生产环境控制 中药硬胶囊剂的生产环境温度宜控制在 18~26℃,相对湿度 45%~65%,空气洁净度大于或等于 30 万级。

3 崩解时限不合格问题

胶囊剂的崩解,一般经吸液、膨胀、崩解过程。《中国药典》现行版明确规定,中药硬胶囊剂应在 30 min 内全部崩解。崩解时限与物料、赋形剂的选用有关。

3.1 原因分析

3.1.1 物料因素 中药硬胶囊剂崩解时限的快慢与空心胶囊质量的好坏有直接关系,选用何种囊材制空心胶囊对胶囊剂的崩解也有很大影响。同时,由于中药硬胶囊剂的内容物一般为中药浸膏或半浸膏,而浸膏浓度大,粘性强,制成的胶囊剂往往会遇到难崩解的问题,因此中药浸膏(半浸膏)的性质也

会影响胶囊剂的崩解时限^[29]。

3.1.2 赋形剂的选择 中药硬胶囊剂在制备过程中,常加入适量的赋形剂,特别是对于那些难溶性的药物,而赋形剂的选择对胶囊内容物的崩解快慢具有很大影响。

3.2 解决办法

(1)在选用空心胶囊时,宜选用正规厂家生产的质量好的空心胶囊,同时应选择用溶解性好的囊材做成的并且符合药用的胶囊壳。同时,水提的中药浸膏水溶性成分较大,而醇提的浸膏脂溶性成分相对较多,不利于水渗入到浸膏内部,从而延缓胶囊的崩解,而且醇浓度越高,所得浸膏制成的胶囊崩解时间越长。欧瑞欢^[30]分别抽取了国内五家胶囊厂生产的空胶囊进行崩解实验,结果表明,不同厂家生产的空胶囊崩解时间相差较大,最快的为 9.2 min,最慢的则需要 17.2 min 才能崩解;在将咳特灵胶囊分别采用水提、50% 乙醇提取、90% 乙醇提取,制得颗粒装同一规格的空胶囊后进行崩解实验,结果三种提取方式的平均崩解时间分别为 12.3、25、76.3 min。

(2)中药硬胶囊剂常用赋形剂包括崩解剂和表面活性剂。干淀粉是一种经典的崩解剂,用前在 100 - 105℃ 下干燥 1 小时,可使含水量在 8% 以下,适用于难溶性药物成分。羟甲基淀粉钠(CMS-Na)是离子型淀粉衍生物,国外商品名为 Primojel,已载入《美国药典》21 版和《中国药典》2005 版,为优良的崩解剂。欧瑞欢通过穿心莲浸膏胶囊进行崩解试验,结果,未加崩解剂和表面活性剂时崩解时间为 80 - 90min,加入羧甲基淀粉钠后崩解时间为 18 - 25min,可见,加入羧甲基淀粉钠有利于胶囊剂崩解。

用微晶纤维素(MCC)作为辅料做成颗粒不仅能提高制剂稳定性,而且提高了该胶囊的溶出速率,与同品种片剂相比,在 60min 时,片剂只释放 31.30%,而胶囊剂为 95.65%。国产 MCC 的一些性能比 Avicel 差,但湿法制粒后,其崩解作用优于 AvicelPH101。

常用纤维素衍生物有羟丙甲纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、羟丙纤维素(HPC)。HPMC 作为一种成膜材料,与其他成膜材料(丙烯酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮)相比,最大的优点是其水溶性,不需要有机溶剂,操作安全,可提高胶囊剂的崩解和溶出。

(3)表面活性剂 聚山梨酯是聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯,商品名吐温(Tween),在水和醇以及多种有机溶剂中易溶,具有一定的增溶作用。埃莫尔弗(Emolpor)是一类聚氧乙烯蓖麻油化合物,HLB

值在 12 - 18 范围内,具有较强的亲水性。

4 中药硬胶囊剂微生物污染问题

微生物污染是影响中药硬胶囊剂质量的主要问题之一,也是中药硬胶囊剂存在的共性问题。《中国药典》现行版明确规定,中药硬胶囊剂必须进行微生物限度检查。

4.1 原因分析

4.1.1 原料因素 中药硬胶囊剂的原料主要是中药材,包括植物的根、茎、叶、花、果实和动物的组织、脏器。而根茎类药材如麻黄、龙胆等多附有部分泥土,而土壤中含有的细菌、真菌、放线菌等微生物也随之被带入;叶、花、果实类药材常含有空气中的芽孢杆菌、酵母菌、各类球菌等微生物。此外,中药材在潮湿、不通风的贮藏环境下也很容易被霉菌污染^[28]。

4.1.2 辅料和包装材料的影响^[29] 中药硬胶囊剂生产过程中常会使用到各种辅料,如用作赋形剂的淀粉、蔗糖等均含有一定数量的微生物。药品包装材料使用的目的主要是保证药品在使用、运输、贮藏过程中的质量和稳定性,但若使用的包装材料质量不佳、保管不当、使用前消毒不彻底或存放条件不符合卫生标准均可能导致微生物污染。

4.1.3 设备及操作人员的影响 直接与药物接触的设备和容器,如粉碎机、药筛、胶囊充填机、装料布袋等其表面或内部均带有微生物,可直接污染制剂成品。同时在中药胶囊剂的生产过程中,操作人员也是主要的污染源,如操作人员的不良卫生习惯,人体的外表皮肤、毛发及鞋、帽、衣物等均可能导致制剂微生物污染。

4.1.4 压缩空气的影响 压缩空气是通过压缩空气处理系统中的空压机制取,然后经净化处理后得到的洁净空气。压缩空气在中药胶囊剂的生产过程中运用非常广泛,如制粒、包衣、分装、泡罩包装等工序均要使用压缩空气,由于压缩空气与药品直接接触,因此,一旦压缩空气被微生物污染,则直接影响成品的质量。

4.2 对策

4.2.1 选择合适的原料前处理方法 中药硬胶囊剂生产过程中所用原料一般以中药材为主,在生产投料前,中药材一般需经前处理,如对原料药材进行挑选、剪切、粉碎、干燥、灭菌等处理。不同的原料药材,需根据其有效成分的理化性质,选择不同的前处理方法。如对直接粉末入药含菌量高的中药材可采用粉碎后 60℃ 照射后再投料;对耐热而质地坚硬的中药材可采用粉碎后以流通蒸汽灭菌法进行前处

理。

4.2.2 辅料和包装材料符合药用标准和生产标准

辅料和包装材料的选择将直接影响制剂成品的质量。辅料种类和用量的选择必须符合药用标准,且不与主药发生化学反应;根据药物不同的理化性质选择相应的包装材料。确定使用内包装材料前,先进行包装材料与药物的相容性实验。

4.2.3 清洁设备,培训操作人员 中药硬胶囊剂生产过程中使用的设备和容器表面应光洁、易清洗,内壁应光滑平整,避免死角,设备密封性应良好,使用前后均需清洁灭菌处理。操作人员要养成良好的个人卫生习惯。上岗前,必须进行《药品管理法》、《药品生产质量管理规范》、《药品管理法实施条例》等相关法律法规及制剂生产专业技术培训,考核合格后持证上岗。

4.2.4 严格控制生产环境的洁净度 中药硬胶囊剂生产环境的洁净度要求一般在30万级以上。污染压缩空气的微粒,大多数都是极微小微粒,因此很容易穿过空气压缩机的进口而进入洁净区,导致微生物滋生,此时可在压缩机的进口处安装个过滤器,可有效控制压缩空气中粉尘粒子的量。

5 小结

中药硬胶囊剂是中药固体制剂的一种主要剂型,中药硬胶囊剂出现的吸潮、装量差异、崩解时限不合格、微生物污染等问题是影响中药硬胶囊剂质量和阻碍中药硬胶囊剂发展的主要问题,但这些问题之间是相互关联的,中药硬胶囊剂内容物吸潮后,导致胶囊充填困难、装量差异大,崩解时限也与合格胶囊剂有差异,同时胶囊壳变软,内容物发生霉变,导致微生物污染,最终影响产品的质量。《中国药典》明确规定,中药硬囊剂必须进行水分、装量差异、崩解时限、微生物限度检查,以保证中药胶囊剂的质量。因此,为了保证中药胶囊剂质量合格,必须从原料、生产工艺路线、生产设备、产品包装及贮藏等方面综合考虑。

参考文献

[1] 邓铁宏. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2006.
[2] 赵朝伟,吴纯洁,刘克海,等. 中药固体制剂的吸潮问题及解决办法刍议[J]. 华西药学杂志,2004,19(4):321-324.
[3] 吴晓宁. 中药浸膏装硬囊剂的常见问题及解决办法[J]. 浙江中医学院学报,2004,28(3):64-66.
[4]. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010.
[5] 秦雪梅,漆小梅,王知平. 宫瘀净胶囊成型工艺研究[J]. 中国现代运用药学杂志,2001,18(1):21-24.

[6] 李淑莉,欧兴长,毛德法,等. 超滤法与传统的醇沉法对黄连解毒汤纯化效果的比较研究[J]. 水处理技术,2001,26(1):21.
[7] 王文祥,蒋小岗,顾明,等. 超滤和醇沉制备精制血府胶囊的实验研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(8):543.
[8] 杨桦,邓晓静,易红. 大孔树脂用于川草乌中总生物碱的分离提取[J]. 中成药,2000,22(8):535-537.
[9] 孙淑萍,狄留庆. 不同制粒方式所制颗粒的粉体学特征与颗粒引湿性关系的研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(3):279-281.
[10] 杨胤,冯怡,朱蕾,等. 干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究[J]. 中国药学杂志,2008,43(17):1295-1299.
[11] 黄庆德,杨荣平,杨明. 克癍胶囊中浸膏颗粒薄膜包衣防吸湿考察[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(21):1878-1880.
[12] 吕红,陈立明,吴保明,等. 变通胶囊中浸膏颗粒薄膜包衣的防吸湿研究[J]. 中成药,2002,24(3):170-172.
[13] 杨小妹,黄益群,何雁,等. 不同辅料对十全大补汤浸膏粉吸湿性的影响[J]. 江西中医学院学报,2008,20(5):57-59.
[14] 冯翰,张晓冬,冯伟. 三种不同配方的辅料对消炎胶囊吸湿性的影响[J]. 黑龙江医药,2002,1594:279-280.
[15] 富志军,周东新,孙岩. 风湿灵胶囊剂的成型工艺研究[J]. 中成药,2002,24(1):13-15.
[16] 丁红婴,曾伟杰,池浩波. 浅谈药品包装材料对中成药质量的影响[J]. 广东药学,2005,15(4):23-25.
[17] 彭平建. 胶囊剂装量不合格原因分析[J]. 基层中药杂志,1999,13(2):43.
[18] 唐惠娟. 影响中药硬胶囊剂稳定性的因素与对策[J]. 时珍国医国药,2002,13(10):613-614.
[19] 胡水保,杜月红,吴卿. 硬胶囊装量稳定性研究[J]. 海峡药学,2007,19(8):18-20.
[20] 叶大进,吴永尧. 胶囊充填机控制装量精度因素分析[J]. 机电信息·中国制药装备,2005,200(4):30-33.
[21] 顾王文,夏佩琼,蒋贤武. 通脉化栓胶囊装量差异影响因素考察[J]. 中成药,2002,24(2):86-88.
[22] 曾环想,肖全美,吴建平,等. 优化处方工艺改善环扁桃酯胶囊装量差异及崩解时限[J]. 中国现代运用药学杂志,2002,19(2):119-120.
[23] 詹冬华,罗佩霞,蒋贤武. 优化处方工艺改善田七痛经胶囊装量差异及崩解时限[J]. 中国药业,2010,19(5):33-34.
[24] 刘明乐,田怡,陈俊杰. 减少胶囊药料吸附“沾盘”新工艺探讨[J]. 现代中药研究与实践,2006,20(1):55.
[25] 张玲峻. 胶囊充填机装量差异的调整[J]. 医药工业设计,2007,28(3):43-44.
[26] 邱建国,秦京. 用全自动胶囊充填机制备贞芪扶正胶囊[J]. 中国药业,2004,13(5):49-51.
[27] 孙绍桐,赵康浩. 全自动胶囊充填机充填质量的影响因素分析[J]. 中国药业,2003,12(9):19-20.
[28] 薛竹琴,钱梅,戴文丽. 中药硬胶囊剂变色原因及其对策探讨[J]. 时珍国医国药,2000,11(8):700-701.
[29] 罗民生,高天惠,宋宪民. 中国药用辅料(第一版)[M]. 北京:化学工业出版社,2006.

(收稿日期:2011-09-11)