

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580005247.1

[51] Int. Cl.

A61K 47/24 (2006.01)

A23L 1/00 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年10月28日

[11] 授权公告号 CN 100553680C

[22] 申请日 2005.2.16

[21] 申请号 200580005247.1

[30] 优先权

[32] 2004.2.17 [33] JP [31] 040116/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/002313 2005.2.16

[87] 国际公布 WO2005/077419 日 2005.8.25

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.17

[73] 专利权人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京

[72] 发明人 桃井和久

[56] 参考文献

CN1197115A 1998.10.28

US6068997A 2000.5.30

审查员 张 辉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 孙秀武 吴 娟

权利要求书 1 页 说明书 19 页

[54] 发明名称

软胶囊剂

[57] 摘要

本发明以提供不损坏水分活性、崩解性、安全性等各种特性就可以赋予软胶囊剂优异防粘着效果的防胶囊粘着剂，以及被覆该防胶囊粘着剂的防粘着效果优异的高品质被覆软胶囊剂，以及该被覆软胶囊剂的有效制造方法为目的。本发明涉及以含有酶分解卵磷脂为特征的防胶囊粘着剂，以及以表面通过该防胶囊粘着剂被覆为特征的被覆软胶囊剂，以及在软胶囊剂表面被覆前述防胶囊粘着剂的前述被覆软胶囊剂的制造方法。

1. 酶分解卵磷脂在制造防胶囊粘着剂中的应用。
2. 根据权利要求1中所述的应用，其中，酶分解卵磷脂来源于植物以及动物的任意一方。
3. 根据权利要求1中所述的应用，其中，酶分解卵磷脂是来源于大豆以及蛋黄的任意一方。
4. 被覆软胶囊剂，其特征是表面用以含有酶分解卵磷脂为特征的防胶囊粘着剂进行被覆。
5. 被覆软胶囊剂的制造方法，其特征是在软胶囊剂的表面被覆以含有酶分解卵磷脂为特征的防胶囊粘着剂。

软胶囊剂

技术领域

本发明涉及不损坏水分活性、崩解性、安全性等各种特性就可以赋予软胶囊剂优异防粘着效果的防胶囊粘着剂，以及被覆该防胶囊粘着剂的防粘着效果优异的高品质被覆软胶囊剂以及该被覆软胶囊剂的有效制造方法。

背景技术

很久以来，软胶囊剂一直是由以明胶为主成分的皮肤材料形成的，很方便用于使油性液、颗粒、粉末、片剂等形成胶囊，所以广泛应用于医药品、化妆品、食品以及保健食品等许多领域。

但是，过去的软胶囊剂，由于其胶囊皮膜富有吸湿性，所以如果在夏季或梅雨期等高温多湿（例如温度40℃，相对湿度75%或75%以上）的条件下贮存时，容易潮湿软化，结果软胶囊剂表面的粘着性增高，前述软胶囊剂的滑移性降低，造成包装填充操作困难，或者是前述软胶囊剂之间或前述软胶囊剂与贮存容器内面粘着，摄取时等不容易取出必要量的上述软胶囊剂，或者有时会造成前述软胶囊皮膜的损坏。

于是为了防止前述软胶囊剂之间的粘着或前述软胶囊剂与贮存容器内面的粘着，提出了各种方法，例如众所周知的有在前述软胶囊剂表面被覆防粘着剂（涂布剂）的方法、在前述软胶囊剂的皮膜材料中配合防粘着成分的方法等。

用防粘着剂（涂布剂）对前述软胶囊剂表面进行被覆的方法中，作为前述防粘着剂，提出了羟丙基甲基纤维素和根据需要的虫胶、乙基纤维素和亚烷基二醇（专利文献1）、巴西棕榈蜡（专利文献2）、蓖麻油、菜子油、棉籽油、大豆油等硬化油（专利文献3）、硬化植物油或蔗糖脂肪酸酯（专利文献4）、甘油单脂肪酸二乙酸酯（专利文献5）、纤维素衍生物等薄膜形成物质与无机物质或有机酸金属盐等的混合物（专利文献6）等。但是用这些防粘着剂被覆的前述软胶囊剂，在高温多湿条件下进行贮存时，存在着随着时间延长，表面的粘着性增

高，防粘着效果不充分的问题。

另一方面，在前述软胶囊剂的皮膜材料中配合防粘着成分的方法，有时前述防粘着成分与胶囊内容物会相互作用，存在缺乏通用性的问题。另外，为了提高防粘着效果，必须在前述软胶囊剂皮膜材料中配合多量的前述防粘着成分，结果会导致前述软胶囊剂的崩解时间延长、外观不良、制造时的成型性差等问题（例如参照专利文献7~12等）。

作为前述防粘着成分，例如提出了卵磷脂（参照专利文献13），但是存在着通过配合卵磷脂所得的防粘着效果不充分的问题。

不过，在防粘着以外的目的中，提出了在胶囊剂的皮膜成分中配合卵磷脂的提案。例如，作为生物活性化合物载体的酶消化卵磷脂（专利文献14）、作为乳化剂的卵磷脂（专利文献15）、作为增塑剂的大豆卵磷脂（专利文献16）以及作为矫味成分的酶分解卵磷脂（专利文献17）等。但是在这些提案中，有关所配合的前述卵磷脂和前述酶分解卵磷脂，对前述软胶囊剂的防粘着效果优异这一内容，没有任何公开。

因此，要求开发即使在高温多湿条件下贮存软胶囊剂时，也可以赋予该软胶囊剂以优异的防粘着效果，并且不损坏前述软胶囊剂的水分活性、崩解性、安全性等各种特性的防粘着剂。

- 专利文献1: 特公昭 40-11047 号公报;
- 专利文献2: 特开昭 56-156212 号公报;
- 专利文献3: 特开昭 64-42419 号公报;
- 专利文献4: 特开昭 64-79110 号公报;
- 专利文献5: 特开平 4-288011 号公报;
- 专利文献6: 特开平 8-34727 号公报;
- 专利文献7: 特开平 2-22221 号公报;
- 专利文献8: 特开平 3-98638 号公报;
- 专利文献9: 特开平 5-4914 号公报;
- 专利文献10: 特开平 8-169817 号公报;
- 专利文献11: 特开平 10-310519 号公报;
- 专利文献12: 特开 2000-44465 号公报;

- 专利文献 13: 特开 2000-336028 号公报;
专利文献 14: 特表 2002-532389 号公报;
专利文献 15: 特开 2001-161306 号公报;
专利文献 16: 特开平 11-19503 号公报;
专利文献 17: 特开 2002-154949 号公报。

发明公开

本发明以解决过去的问题, 达到以下目的作为课题。也就是, 本发明以提供可以不损坏水分活性、崩解性、安全性等各种特性, 并且赋予软胶囊剂优异的防粘着效果的防胶囊粘着剂、以及被覆该防胶囊粘着剂的防粘着效果优异的高品质被覆软胶囊剂, 以及该被覆软胶囊剂的有效制造方法为目的。

为了解决前述课题, 本发明者反复进行锐意研究的结果, 得到了以下见解。即, 通过用含有酶分解卵磷脂的防胶囊粘着剂被覆表面的软胶囊剂, 与没有用该防胶囊粘着剂被覆表面的现有软胶囊剂相比, 防粘着效果优异, 同时还不损坏水分活性、崩解性、安全性等各种特性, 是高品质的, 特别是即使在高温高湿度(例如在温度 40℃, 相对湿度 75%或 75%以上)的条件下贮存时, 前述被覆软胶囊剂也可以防止该软胶囊剂之间的粘着或与贮存容器等的粘着。

本发明基于本发明者得到的前述见解, 为了解决前述课题的手段如下所示:

- (1) 防胶囊粘着剂, 其特征是含有酶分解卵磷脂。
- (2) 根据前述(1)中所述的防胶囊粘着剂, 其中, 酶分解卵磷脂来源于植物和动物的任意一方。
- (3) 根据前述(1)中所述的防胶囊粘着剂, 其中, 酶分解卵磷脂来源于大豆以及蛋黄的任意一方。
- (4) 被覆软胶囊剂, 其特征是表面用以含有酶分解卵磷脂为特征的防胶囊粘着剂进行被覆。
- (5) 根据前述(4)中所述的被覆软胶囊剂, 其中, 表面被赋予防粘着效果。
- (6) 被覆软胶囊剂的制造方法, 其特征是在软胶囊剂的表面被覆以含有酶分解卵磷脂为特征的防胶囊粘着剂。

实施发明的最佳方案

(防胶囊粘着剂)

本发明的防胶囊粘着剂含有酶分解卵磷脂，根据需要还含有其它成分。

-酶分解卵磷脂-

前述所谓酶分解卵磷脂，是用酶对卵磷脂进行分解，并根据需要进行精制而得到的，例如可以列举用磷脂酶等酶对用水或碱性水溶液调整了 pH 的前述卵磷脂进行分解得到的分解物，以及用乙醇、异丙醇或丙酮对前述分解物进行萃取而得到的物质。

前述酶分解卵磷脂的主成分是溶血卵磷脂以及磷脂酸的至少任意一种。

另外，作为前述酶分解卵磷脂，还可以使用主成分是磷脂酰甘油的酶处理卵磷脂。

作为在前述酶分解卵磷脂制造中使用的前述卵磷脂，只要是含有磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇等的磷脂质，就没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如优选从植物原料以及动物原料的任意一方得到的油脂中分离得到的物质。

作为前述植物原料，可以列举如大豆、芝麻、玉米以及谷类等；作为前述动物原料，可以列举如蛋黄、小鱼类、肝等，其中优选大豆及蛋黄。

作为前述酶分解卵磷脂，只要含有前述卵磷脂的酶分解物（例如溶血卵磷脂以及磷脂酸），则没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如优选满足“现有添加剂自主标准 第三版（日本食品添加剂协会）”中规定的性状、确认试验结果、纯度试验结果以及水分含量的。

作为前述酶卵磷脂的市售品，可以列举如辻精油株式会社制 SLP-ペーストリゾ、SLP-ホワイトリゾ；协和发酵株式会社制エルマイザー A、エルマイザー AC；花王株式会社制ベネコート BMI-40；太阳化学株式会社制サンレシチン A；日清制油株式会社制ベイシス LG-10K、ベイシス LP-20E；キューピー株式会社制蛋黄卵磷脂 LPL-20、蛋黄溶血卵磷脂 LPC-1 等。

作为前述酶分解卵磷脂相对于本发明的防胶囊粘着剂总量的含量，没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如优选 0.0001 ~ 2.0 质量%，更优选 0.0005 ~ 1.0 质量%，特别优选 0.001 ~ 0.5 质量%。

-其它成分-

作为前述其它成分，没有特别限制，可以从已知成分中进行适当选择，例如可以列举稀释剂、蜡类、高分子成分、溶剂、增塑剂、着色剂、防湿剂以及防腐剂等。这些其它成分可以单独使用 1 种，也可以同时使用 2 种或 2 种以上。

作为前述其它成分，优选在经口摄取被体内吸收时安全的成分，另外，也可以是经适当合成以至调制（提取）的成分，也可以是市售品。

作为前述其它成分的含量，没有特别限制，可以在不损坏本发明效果的范围内进行适当选择。

作为前述稀释剂，只要是可溶解前述酶分解卵磷脂的稀释剂，则没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如可以列举中链脂肪酸甘油三酯、辛基癸基甘油三酯、液体石蜡、单油酸甘油酯等。这些稀释剂可以单独使用 1 种，也可以同时使用 2 种或 2 种以上。

所谓前述蜡类，除了以脂肪酸和高级一元醇类的酯以及脂肪酸和高级二元醇类的酯为主成分的蜡以外，还包括以脂肪酸和甘油的酯为主成分的油脂。作为该蜡类，只要是可提高软胶囊剂的防粘着效果的蜡，则没有特别限制，可以从已知的蜡类中适当选择使用，优选从天然系蜡以及油脂中选择的至少一种。

作为前述天然系蜡，只要是来源于天然物的蜡，则没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，可以列举如植物系蜡、动物系蜡、矿物系蜡、石油系蜡等。

作为前述植物系蜡，例如可以列举小烛树蜡、巴西棕榈蜡、米糠蜡、小冠椰子蜡、甘蔗蜡、霍霍巴蜡、油料种子蜡等。

作为前述动物系蜡，例如可以列举蜂蜡、羊毛脂、虫胶蜡等。

作为前述矿物系蜡，例如列举褐煤蜡、地蜡、纯地蜡等。

作为前述石油系蜡，例如可以列举微晶蜡、石蜡、凡士林等。

作为前述油脂，例如可以列举牛脂、猪脂、可可脂、棕榈脂、硬化蓖麻油、硬化菜子油、硬化棉子油、硬化大豆油、硬脂肪、木蜡等。

作为前述高分子成分，只要是可以提高前述软胶囊剂的防粘着效果的，则没有特别限制，可以从已知的物质中进行适当选择，例如优选列举多糖类等。

作为前述溶剂，没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如可以列举水系溶剂等。作为前述水系溶剂，例如优选列举水、醇、以及它们的混合溶剂等。

本发明的防胶囊粘着剂，可用于必需防止表面粘着的各种胶囊表面的被覆，可适宜作为所谓软胶囊的被覆剂使用。由于可以有效防止在高温高湿度（例如温度 40℃，相对湿度 75%或 75%以上）的条件下贮存时软胶囊剂与软胶囊剂之间的粘着或软胶囊剂与容器的粘着，所以可特别适宜作为医药品、食品等的软胶囊剂的被覆剂使用。

（被覆软胶囊剂）

本发明的被覆软胶囊剂是通过本发明的前述防胶囊粘着剂对表面进行被覆而成的。

作为用前述防胶囊粘着剂对表面进行被覆的软胶囊剂，可以根据目的从已知软胶囊剂中适当选择，既可以是市场上作为软胶囊出售的产品，也可以是适当制造的产品。另外，还可以是内部包有药剂等的产品，也可以是没有包药剂的产品。

作为前述软胶囊剂的皮膜材料，没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如优选列举明胶、琼脂、鹿角菜胶、藻酸或其盐、树胶类（例如阿拉伯胶、菜蓟烷胶、黄原胶等）、纤维素类（例如 HPMC、HPC、HEC、CMEC、HPMCP 等）中添加了适当增塑剂的材料等。

作为前述增塑剂，例如可以列举甘油、聚乙烯醇、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇类、聚乙烯基吡咯烷酮等。

另外，在前述皮膜材料中，根据需要还可以添加着色剂、防腐剂、芳香剂、矫味剂以及矫臭剂等。

作为前述软胶囊剂的制造方法，没有特别限制，可以从已知的制造方法中进行选择，例如可以列举平板法、旋转法、无缝法等。

前述旋转法是向沿相反方向旋转的一对圆筒型胶囊形成用模具之间供给 2 片软胶囊用皮膜片（软胶囊用壁材料片），连续制造软胶囊的方法（例如参照特开平 4-27352 号公报、特开平 8-57022 号公报等）。

前述无缝法是通过泵或重力以恒定速度分别向油液或气体中喷出

胶囊内容物液和胶囊皮膜液（胶囊壁材料液），胶囊内容物液是从两重或三重结构喷嘴的内侧的喷出口喷出的，胶囊皮膜液是从该喷嘴的外侧的喷出口喷出的，通过振动、冲击、各液体或气体的流速差等物理力作用，以恒定间隔切断喷出液，通过油液或气体与前述胶囊皮膜液（胶囊壁材料液）的界面或表面张力，使切断部形成球状的软胶囊的制造方法（例如参照特开平 7-196478 号公报）。

作为前述软胶囊剂的形状，没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如可以列举圆形（球形）、橄榄球形（椭圆形）、长椭圆形、管形、方形、心形、自生形状等。

作为前述软胶囊剂的尺寸，没有特别限制，可以根据目的进行适当选择。

前述被覆软胶囊剂，是在前述软胶囊剂表面被覆本发明的前述防胶囊粘着剂而成的，可优选通过后续的本发明被覆软胶囊剂的制造方法制造。

本发明的被覆软胶囊剂，可适于用于各种领域，特别可适于用于医药品、食品、化妆品、保健食品等领域。本发明的被覆软胶囊剂，与没有被覆前述防胶囊粘着剂的以往软胶囊剂相比，其防粘着效果优异，与此同时不会损坏水分活性、崩解性、安全性等各种特性，是高品质的，特别是即使在高温高湿度（例如温度 40℃，相对湿度 75% 或 75% 以上）的条件下贮存时，也可以防止该被覆软胶囊剂之间的粘着，或与贮存容器等的粘着。

（被覆软胶囊剂的制造方法）

本发明的被覆软胶囊剂的制造方法，是使用上述本发明的防胶囊粘着剂，对前述软胶囊剂表面进行被覆的方法，根据需要还包括适当选择的其它工序。

作为前述被覆方法，没有特别限制，可以根据目的进行适当选择，例如可以列举把前述酶分解卵磷脂溶解在中链脂肪酸甘油三酯等稀释剂中形成前述防胶囊粘着剂涂布液，把该涂布液喷涂在前述软胶囊剂表面的方法（流化床法）、把前述软胶囊剂浸渍在溶解有前述防胶囊粘着剂的涂布液中的方法（浸液法）等。

在本发明的被覆软胶囊剂的制造方法中，仅仅通过在前述软胶囊剂表面被覆本发明的前述防胶囊粘着剂，就可以有效制造防粘着效果

优异的高品质软胶囊剂。

以下对本发明的实施例进行说明，但是本发明不受该实施例的任何限定。

-防胶囊粘着剂的调制-

(实施例1~4)

相对于中链脂肪酸甘油三酯(商品名“パナセート”;株式会社大伸制),按照表1所示的比率分别添加混合酶分解卵磷脂(商品名“SLP-ホワイトリゾ”;辻制油株式会社制),调制实施例1~4的防胶囊粘着剂(A-1~A-4)。前述酶分解卵磷脂是对来源于大豆卵磷脂的酶分解物进行精制得到的“精制酶分解卵磷脂”。

(实施例5~8)

相对于中链脂肪酸甘油三酯(商品名“パナセート”;株式会社大伸制),按照表1所示的比率分别添加混合酶分解卵磷脂(商品名“SLP-ペーストリゾ”;辻制油株式会社制),调制实施例5~8的防胶囊粘着剂(B-1~B-4)。前述酶分解卵磷脂是来源于大豆卵磷脂的酶分解物。

(实施例9~10)

相对于中链脂肪酸甘油三酯(商品名“パナセート”;株式会社大伸制),按照表1所示的比率分别添加混合酶分解卵磷脂(商品名“卵黄リゾレシチン LPC-1”;キューピー株式会社制),调制实施例9~10的防胶囊粘着剂(C-1~C-2)。前述酶分解卵磷脂是蛋黄卵磷脂的酶分解物。

(比较例1~2)

相对于中链脂肪酸甘油三酯(商品名“パナセート”;株式会社大伸制),按照表1所示的比率分别添加混合精制卵磷脂(商品名“SLP-ホワイト”;辻制油株式会社制),调制比较例1~2的防胶囊粘着剂(D-1~D-2)。前述精制卵磷脂是对来源于大豆的粗卵磷脂进行精制的卵磷脂。

(比较例3~4)

相对于中链脂肪酸甘油三酯(商品名“パナセート”;株式会社大伸制),按照表1所示的比率分别添加混合加氢卵磷脂(商品名“SLP-ホワイトH”;辻制油株式会社制),调制比较例3~4的防胶囊粘着

剂 (E-1 ~ E-2)。前述加氢卵磷脂是对来源于大豆的粗卵磷脂进行精制得到的精制卵磷脂的加氢物。

(比较例 5 ~ 7)

相对于中链脂肪酸甘油三酯 (商品名 “パナセート” ; 株式会社大伸制), 按照表 1 所示的比率分别添加混合卵磷脂 (商品名 “大豆レシチン” ; 辻制油株式会社制), 调制比较例 5 ~ 7 的防胶囊粘着剂 (F-1 ~ F-3)。

(比较例 8 ~ 12)

相对于中链脂肪酸甘油三酯 (商品名 “パナセート” ; 株式会社大伸制), 按照表 1 所示的比率添加混合精制小烛树蜡 (商品名 “精制キャンデリラワックス特号” ; 株式会社セラリカ野田制), 调制比较例 8 的防胶囊粘着剂 (G); 按照表 1 所示的比率添加混合米蜡 (商品名 “ライスワックス F-1” ; 株式会社セラリカ野田制), 调制比较例 9 的防胶囊粘着剂 (H); 按照表 1 所示的比率添加混合精制羊毛脂 (日本药典) (商品名 “精制ラノリン” ; 日本精化株式会社制), 调制比较例 10 的防胶囊粘着剂 (I); 按照表 1 所示的比率添加混合石蜡 (商品名 “Paraffin Wax-125” ; 日本精蜡株式会社制), 调制比较例 11 的防胶囊粘着剂 (J); 按照表 1 所示比率添加混合白蜡 (商品名 “白蜡-M” ; 荒木精蜡合资会社制), 调制比较例 12 的防胶囊粘着剂 (K)。

[表 1]

	防胶囊粘着剂		
	种类	有效成分	含量(质量%)
实施例1	A-1	精制酶分解卵磷脂	0.05
实施例2	A-2	精制酶分解卵磷脂	0.125
实施例3	A-3	精制酶分解卵磷脂	0.25
实施例4	A-4	精制酶分解卵磷脂	0.02
实施例5	B-1	酶分解卵磷脂	0.1
实施例6	B-2	酶分解卵磷脂	0.25
实施例7	B-3	酶分解卵磷脂	0.5
实施例8	B-4	酶分解卵磷脂	1.0
实施例9	C-1	酶分解卵磷脂	0.02
实施例10	C-2	酶分解卵磷脂	0.05
比较例1	D-1	精制卵磷脂	1.0
比较例2	D-2	精制卵磷脂	2.0
比较例3	E-1	加氢卵磷脂	0.25
比较例4	E-2	加氢卵磷脂	0.5
比较例5	F-1	卵磷脂	3.0
比较例6	F-2	卵磷脂	6.0
比较例7	F-3	卵磷脂	9.0
比较例8	G	精制小烛树蜡	0.01
比较例9	H	米蜡	0.01
比较例10	I	精制羊毛脂(日本药典)	0.01
比较例11	J	石蜡	0.01
比较例12	K	白蜡	0.01

-被覆软胶囊剂的制造以及被覆软胶囊剂的评价-

(实施例 11~17 以及比较例 13~24)

(1) 软胶囊剂的制造

使用下述表 2 所示的软胶囊剂皮膜材料用组合物, 按照旋转法,

制造 5000 个每一个胶囊含乙酸 d- α -生育酚酯 100mg 的椭圆 3 型软胶囊剂。

[表 2]

软胶囊剂的皮膜材料用组合物

原料名	质量比	加入量 (kg)
明胶	100.0	140.0
浓甘油	20.0	28.0
D-山梨糖醇液	10.0	14.0
对羟基安息香酸乙酯	0.3	0.42
对羟基安息香酸丙酯	0.1	0.14
L-天冬氨酸	2.0	2.8
纯水	适量	132.5

(2) 被覆软胶囊剂的制造

对于这样制造的前述软胶囊剂，分别按照流化床法涂布表 1 所示的实施例 1~3 和 5~8，以及比较例 1~12 的防胶囊粘着剂，并进行干燥，制造实施例 11~17 以及比较例 13~24 的被覆软胶囊剂。

(3) 评价

通过如下所示方法，对所得各被覆软胶囊剂，进行粘着性、崩解性以及水分活性的评价。

〈粘着性的评价〉

前述粘着性的评价，通过下述粘着性试验 1~3 进行评价。

〈〈粘着性试验 1〉〉

把实施例 11~17 以及比较例 13~24 的前述被覆软胶囊剂各 50 个放入到聚酯树脂制的贮存容器中进行准备，将其在设定相对湿度 75%、温度 25℃ 条件的恒温槽以及相对湿度 75%、温度 40℃ 条件的恒温槽中分别贮存 2 周或 4 周后取出。把取出的前述贮存容器轻轻地上下翻转，用目视观察确认前述贮存容器内的前述被覆软胶囊剂的状态，可以确认前述被覆软胶囊剂与前述贮存容器内面或前述被覆软胶

囊剂之间粘固。

接着，使前述贮存容器自由落体到水泥地面上，测定达到前述贮存容器内粘固的前述被覆软胶囊剂全部分离的次数，根据以下标准进行评价。

使前述贮存容器落下的条件，从距地面约 1cm 高度落下的次数最多为 3 次，落下 3 次仍然可以看到前述被覆软胶囊剂粘着时，接着，使其从距地面约 5cm 的高度落下。从距地面约 5cm 高度落下的次数最多为 10 次，落下 10 次仍然可以看到前述被覆软胶囊剂粘着时，接着，使其从距地面约 10cm 高度落下。把落下高度以及次数的结果出示在表 3 中。

[表 3]

	防胶囊 粘着剂的 种类	贮存条件(25°C、75RH%)					贮存条件(40°C、75RH%)				
		2周后		4周后			2周后		4周后		
		1cm	5cm	1cm	5cm	10cm	1cm	5cm	1cm	5cm	10cm
实施例11	A-1	1	-	2	-	-	3	3	3	2	-
实施例12	A-2	1	-	2	-	-	3	3	3	1	-
实施例13	A-3	1	-	1	-	-	3	3	3	2	-
实施例14	B-1	1	-	1	-	-	3	2	3	2	-
实施例15	B-2	1	-	1	-	-	3	1	3	1	-
实施例16	B-3	1	-	1	-	-	3	1	3	1	-
实施例17	B-4	1	-	2	-	-	3	2	3	1	-
比较例13	D-1	1	-	2	-	-	3	1	3	1	-
比较例14	D-2	1	-	1	-	-	3	1	3	1	-
比较例15	E-1	1	-	1	-	-	3	2	3	1	-
比较例16	E-2	1	-	2	-	-	3	2	3	2	-
比较例17	F-1	2	-	1	-	-	3	1	3	2	-
比较例18	F-2	1	-	2	-	-	3	2	3	1	-
比较例19	F-3	1	-	1	-	-	3	1	3	1	-
比较例20	G	1	-	3	10	3	1	-	3	10	3
比较例21	H	1	-	3	10	10<	1	-	3	10	10<
比较例22	I	1	-	3	10	10<	1	-	3	10	10<
比较例23	J	1	-	3	10	10<	1	-	3	10	10<
比较例24	K	1	-	3	10	10<	1	-	3	10	10<

由表3的结果可以判明,被覆实施例1~3以及5~8的本发明防胶囊粘着剂的实施例11~17的前述被覆软胶囊剂,即使在25℃、相对湿度75%的条件下,以及在40℃、相对湿度75%的条件下贮存4周时,前述被覆软胶囊之间或与容器之间的粘着性低。

〈〈粘着性试验2〉〉

把实施例11~17以及比较例13~24的前述被覆软胶囊剂各2,000个放入到聚乙烯制的袋中,再放入到容积为18L的金属制罐中,在设定相对湿度50%、温度23℃条件的恒温槽中贮存2周。从前述恒温槽中取出前述金属制罐,通过目视观察刚取出聚乙烯制袋后以及把前述聚乙烯制袋放到地面上时的前述被覆软胶囊的粘着状态,根据下述评价标准进行评价,把结果出示在表4中。

[评价标准]

- ... 少量胶囊粘固,通过自重可以迅速散开;
- ... 底面部分稍多粘固,通过自重可以散开;
- △ ... 胶囊粘固,即使用手施加负荷也无法完全散开;
- × ... 全部粘固,通过用手施加负荷,也只有半数左右散开。

在前述评价中,◎和○,不存在实用上的问题。△,使用时需要分开胶囊,操作性差,存在实用上的问题。×时,使用时的操作性非常差,存在实用上的问题。

[表 4]

	防粘着剂	评价
实施例11	A-1	◎
实施例12	A-2	◎
实施例13	A-3	◎
实施例14	B-1	◎
实施例15	B-2	○
实施例16	B-3	○
实施例17	B-4	○
比较例13	D-1	△
比较例14	D-2	△
比较例15	E-1	△
比较例16	E-2	△
比较例17	F-1	×
比较例18	F-2	×
比较例19	F-3	×

由表 4 的结果可以判明，实施例 11~17 的被覆软胶囊剂，在相对湿度 50%、温度 23℃ 的条件下贮存 2 周时，与比较例 13~19 的被覆软胶囊剂相比，防止粘着的效果优异。

〈〈粘着性试验 3〉〉

在前述粘着试验 2 评价之后，在把各被覆软胶囊剂放在聚乙烯袋中的状态下，把实施例 11~17、比较例 13、15 以及 16 的被覆软胶囊剂再次放入到前述金属制的罐中，在设定相对湿度 50%、温度 23℃ 条件的恒温槽中贮存 5 个月。从前述恒温槽中取出前述金属制罐，通过目视观察刚取出聚乙烯制袋后和将前述聚乙烯制袋放到地面上时前述被覆软胶囊的粘着状态，根据与前述粘着试验 2 相同的评价标准进行评价。把结果出示在表 5 中。

[表 5]

	防粘着剂	评价
实施例11	A-1	◎
实施例12	A-2	○
实施例13	A-3	◎
实施例14	B-1	○
实施例15	B-2	○
实施例16	B-3	◎
实施例17	B-4	◎
比较例13	D-1	△
比较例15	E-1	△
比较例16	E-2	△

由表 5 的结果可以判明, 即使把实施例 11~27 的被覆软胶囊剂, 在相对湿度 50%、温度 23℃ 条件下再贮存 5 个月时, 与比较例 13、15 和 16 的被覆软胶囊剂相比, 防粘着的效果优异。

从表 3~5 的结果可以判明, 在前述粘着性试验 1 中, 比较例 13~19 的被覆软胶囊剂可以得到与实施例 11~17 的被覆软胶囊剂大致相同的结果, 而在模拟生产现场保管状况的前述粘着性试验 2 和 3 中, 比实施例 11~17 的被覆软胶囊剂的防粘着效果明显差。

根据该结果, 对粘着性试验 1~3 的结果进行综合分析, 可以判明, 实施例 11~17 的被覆软胶囊剂, 在实用上没有任何问题, 与此相反, 比较例 13~24 的被覆软胶囊剂, 均不能经受实际使用。

〈崩解性试验〉

在前述粘着性试验 1 中, 从由前述恒温槽中取出的前述贮存容器中分别随机地取出各 6 个前述被覆软胶囊剂, 把它们放到桶中, 每个桶中放 1 个。将该桶放入到装满加温至 37℃ 的纯水的烧杯中, 放置 15 分钟。放置后, 从前述烧杯中取出该桶, 用目视观察前述被覆软胶囊

剂的溶解状态，测量没有完全溶解的前述被覆软胶囊剂的数量（残存胶囊数）。把结果出示在表6中。

[表6]

	防粘着剂	贮存条件(25°C、75RH%)		贮存条件(40°C、75RH%)	
		2周后	4周后	2周后	4周后
实施例11	A-1	0	0	0	0
实施例12	A-2	0	0	0	0
实施例13	A-3	0	0	0	0
实施例14	B-1	0	0	0	0
实施例15	B-2	0	0	0	0
实施例16	B-3	0	0	0	0
实施例17	B-4	0	0	0	0
比较例13	D-1	0	0	0	1
比较例14	D-2	0	0	0	0
比较例15	E-1	0	0	0	1
比较例16	E-2	0	0	0	1
比较例17	F-1	0	1	0	0
比较例18	F-2	0	1	0	0
比较例19	F-3	0	0	0	0

由表6的结果可判明，实施例11~17的被覆软胶囊剂，与比较例13~19的被覆软胶囊剂相比，残存胶囊数相同以至更少，即使涂布本发明的前述防粘着剂，对崩解性也没有影响。

〈水分活性值的测定〉

在前述粘着性试验1中，从由恒温槽中取出的前述贮存容器中分别随机地取出前述被覆软胶囊剂10个，放入到水分活性测定装置（Novasina公司制）的测定容器中，放置15分钟~20分钟，当水分活性测定曲线稳定时，测定水分活性值，把结果出示在表7中。

[表 7]

	防粘着剂	贮存条件(25°C、75RH%)		贮存条件(40°C、75RH%)	
		2周后	4周后	2周后	4周后
对照品	无	0.454	0.444	0.446	0.447
实施例11	A-1	0.437	0.438	0.437	0.437
实施例12	A-2	0.427	0.431	0.428	0.428
实施例13	A-3	0.446	0.449	0.449	0.448
实施例14	B-1	0.448	0.450	0.436	0.442
实施例15	B-2	0.389	0.442	0.446	0.440
实施例16	B-3	0.449	0.450	0.435	0.448
实施例17	B-4	0.432	0.432	0.441	0.432
比较例13	D-1	0.440	0.448	0.450	0.456
比较例14	D-2	0.423	0.429	0.429	0.433
比较例15	E-1	0.429	0.430	0.432	0.436
比较例16	E-2	0.418	0.420	0.423	0.424
比较例17	F-1	0.452	0.457	0.451	0.456
比较例18	F-2	0.431	0.431	0.429	0.426
比较例19	F-3	0.438	0.396	0.437	0.433

由表 7 的结果, 实施例 11~17 和比较例 13~19 的被覆软胶囊剂, 与没有被覆防胶囊粘着剂的对照品相比较, 显示大致相等的水分活性值, 可以判明, 被覆前述防胶囊粘着剂, 对水分活性值没有不良影响。

(实施例 18~20)

(1) 软胶囊剂的制造

使用前述表 2 所示的软胶囊剂的皮膜材料用组合物, 进行与实施例 11 相同的操作, 制造 5000 个椭圆 3 型软胶囊剂。

(2) 被覆软胶囊剂的制造

对于这样制造的前述软胶囊剂, 分别用流化床法涂布表 1 所示的实施例 4、9 以及 10 的胶囊粘着防止剂, 进行干燥, 制造实施例 18~20 的被覆软胶囊剂。

(3) 评价

对于得到的各被覆软胶囊剂, 分别各取 50 个放入到聚酯树脂制的

贮存容器中进行准备，将其放入到设定相对湿度 75%和温度 25℃条件的恒温槽以及设定相对湿度 75%和温度 40℃条件的恒温槽内贮存 4 周，然后取出。把取出的前述贮存容器轻轻地上下翻转，通过目视观察确认前述贮存容器内前述被覆软胶囊剂的状态，可以确认前述被覆软胶囊剂与前述贮存容器内面或前述被覆软胶囊剂之间粘固。

轻轻地将前述贮存容器上下翻转，通过目视观察确认前述贮存容器内的前述被覆软胶囊剂的状态，可以确认前述被覆软胶囊剂与前述贮存容器内面或前述被覆软胶囊剂之间发生粘固。

接着，使前述贮存容器自由落下到水泥地面上，测定前述贮存容器内粘固的前述被覆软胶囊剂达全部分离时的次数，根据以下标准进行评价。

使前述贮存容器落下的条件为：从距地面约 1cm 高处落下的次数最多为 3 次，落下 3 次仍然可以看到前述被覆软胶囊剂粘着时，接着从距地面约 5cm 高处落下。从距地面约 5cm 处落下的次数最多为 10 次，落下 10 次仍然可以看到前述被覆软胶囊剂粘着时，接着从距地面约 10cm 高处落下。把落下高度和次数的结果出示在表 8 中。

[表 8]

	防胶囊 粘着剂的 种类	贮存条件 (25℃、75RH%)			贮存条件 (40℃、75RH%)		
		1cm	5cm	10cm	1cm	5cm	10cm
实施例18	A-4	3	—	—	3	10	1
实施例19	C-1	2	—	—	3	9	—
实施例20	C-2	1	—	—	3	10	1

由表 8 的结果分析可知，被覆实施例 4 的含有来源于大豆的酶分解卵磷脂的防胶囊粘着剂的实施例 18 的被覆软胶囊剂和被覆实施例 9~10 的含有来源于蛋黄的酶分解卵磷脂的防胶囊粘着剂的实施例 19~20 的被覆软胶囊剂显示相同的防粘着效果。

如果按照本发明，可以提供能够解决过去存在的问题，不损坏水分活性、崩解性、安全性等各种特性就可以赋予软胶囊剂优异防粘着

效果的防胶囊粘着剂，以及被覆该防胶囊粘着剂的防粘着效果优异的高品质被覆软胶囊剂，以及该被覆软胶囊剂的有效制造方法。本发明的被覆软胶囊剂，由于可以有效防止该被覆软胶囊剂之间的粘着或该被覆软胶囊剂对容器的粘着，所以适合用于各种领域，特别适用于医药品、食品、化妆品、保健食品等领域。