

[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 200410097480.4

[51] Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年4月1日

[11] 授权公告号 CN 100473377C

[22] 申请日 1994.9.27

[21] 申请号 200410097480.4

分案原申请号 94116021.1

[30] 优先权

[32] 1993.9.28 [33] DE [31] P4332931.4

[73] 专利权人 R. P. 舍勒有限公司

地址 德国艾伯巴哈/巴登

共同专利权人 诺瓦蒂斯有限公司

[72] 发明人 W·布洛斯 A·迈泽 H·曾德

[56] 参考文献

EP0121321B 1984.10.10

US4990337A 1991.2.5

US4817367A 1989.4.4

EP0257386B 1991.10.30

US4888239A 1989.12.19

审查员 李文浩

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

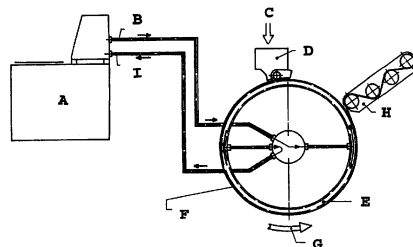
权利要求书1页 说明书16页 附图1页

[54] 发明名称

软明胶胶囊的制备方法

[57] 摘要

软明胶胶囊包括胶囊壳和胶囊填料，其中胶囊壳包含明胶，增塑剂和如果要求或需要的话，进一步包含助剂，并且胶囊填料包含溶剂，包括可迁移溶剂如在胶囊填料中和在胶囊壳中作为溶剂的1,2-丙二醇。该胶囊的制备方法得以改进，其中在制备软明胶胶囊的方法中明胶带用液体，优选用水冷却。



1. 软明胶胶囊制备方法，该软明胶胶囊具有胶囊壳，该胶囊壳包括明胶和选自四氢呋喃醇醚、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、二甲基异山梨糖醇酐、聚乙二醇和丙二醇的可迁移组分，其中该可迁移组分是非挥发性药用溶剂，该溶剂能够与明胶混合或形成固态溶液，其中明胶呈带状形式，并且在所述方法中使用液体冷却剂冷却明胶带而形成胶囊壳。

2. 根据权利要求1的方法，其中所述可迁移组分是丙二醇。

3. 根据权利要求1或2的方法，用于制备具有胶囊填料的胶囊，其中在干燥后的胶囊壳中可迁移组分的浓度为2-40%重量。

4. 根据权利要求3的方法，其中所述填料至少部分为1,2-丙二醇。

5. 根据权利要求1的方法，其中胶囊具有的胶囊壳包括明胶、增塑剂和含有溶剂的胶囊填料，而溶剂至少部分为1,2-丙二醇，胶囊壳含有1,2-丙二醇，并且使用一个转筒来引导和冷却明胶带，其中该转筒含有液体冷却剂。

6. 根据权利要求5的方法，其中胶囊壳进一步包括助剂。

7. 根据权利要求1的方法，其中胶囊具有胶囊填料，该胶囊填料包括作为药用活性物质的环孢子菌素或大环内酯。

8. 根据权利要求7的方法，其中所述环孢子菌素是环孢子菌素A。

9. 根据权利要求1的方法，其中用水作为所述冷却剂。

10. 根据权利要求5或6的方法，其中明胶带与冷却转筒接触时，具有65℃的温度。

软明胶胶囊的制备方法

本申请是申请号为 CN94116021.1 母案的分案申请。该母案的申请日为 1994 年 9 月 27 日；发明名称为“软明胶胶囊及其制备方法”。

技术领域

本发明涉及软明胶胶囊，其中具有由明胶，增塑剂，特别是 1,2-丙二醇和任选的助剂材料制成的胶囊壳，和含有溶剂，辅药和一种或多种药用活性物质的胶囊填料。本发明进一步涉及制备这种软明胶胶囊的方法。

背景技术

某些药用活性物质可能具有使其难以配制成商业上可接受的配方的生物药物和 / 或物理化学性质。然而，这样的物质可以以液体形式方便地给药，例如以几种组分组成的复合载体介质形式给药。1,2-丙二醇和二甲基异山梨糖醇酐作为溶剂用于这样的载体介质的潜力很大。载体介质的组成可使其在胃中形成乳液，因而促进药用活性物质的吸收。载体介质必须准确地制备，即使组成方面的微小改变都不能允许，从而使其不致于对体系带来不可逆的影响，并且不会破坏其有益的性质。因此，胶囊填料的增溶性质可以改变并使活性物质析出。析出过程可能是不可逆的，因此对患者来说用量就不足。胶囊填料的乳化性质也可改变，并且给药时在胃中可能不形成乳液，并且药用活性物质不会被正确地或可重复地吸收。

这种液体配方封装在软明胶胶囊中为这种药用活性物质潜在地提供了一种非常方便的给药方法。然而，商业上可接受的填充液体的软明胶胶囊制品也伴随有限制该途径可用性的困难。因此，在制造期间，胶囊壳由湿明胶带形成并干燥所得的湿胶囊。在此阶段或即使其后，我们发现，胶囊填料中的组分可迁移到胶囊壳中，反之亦然，因而至少在胶囊填料和胶囊壳的界面附近的边缘区域改变胶囊填料的组成，

其结果使胶囊填料的有益性质丧失。

近几年来，作为在水中溶解不足的活性物质的载体介质，已开发出微乳液预浓缩物，该微乳液预浓缩物在提高生物利用率方面效果显著。这种微乳液预浓缩物已见于例如英国专利申请 No. 2222770A（相当于 DE-A-3930928）中，其中涉及活性物质环孢子菌素。微乳液预浓缩物由亲水相，亲脂相和表面活性剂组成。作为亲水相，已明确提到并用于实施例的有丙二醇，和尤其是 1,2-丙二醇。英国专利申请 No. 2222770A 提到，作为微乳液预浓缩物的应用形式，除硬明胶胶囊外，包括软明胶胶囊以及其它非肠道或局部应用形式，见第 13 页第 16-25 行。我们已经发现，在软明胶胶囊中包括作为亲水相的 1,2-丙二醇的微乳液预浓缩物易使 1,2-丙二醇从胶囊填料迁移而进入胶囊壳。这不仅引起胶囊壳的软化，而且由于亲水组分从中除去而破坏了微乳液预浓缩物。

由于丙二醇，特别是 1,2-丙二醇是一种好的亲水性溶剂，应用该溶剂来制备胶囊填料是合乎要求的。的确，生产其中以例如甘油或山梨糖醇作为胶囊壳增塑剂的明胶胶囊是很可能的。不过，这种软明胶胶囊是不稳定的，因为随着时间的推移，丙二醇从胶囊填料迁移而进入胶囊壳，致使胶囊变得软弱。

另外，这种软化了的胶囊会变形，因为部分溶剂从胶囊填料迁移而进入胶囊壳，这将使其体积减小并使胶囊内部压力降低。

发明内容

我们现已发现，通过在明胶带组合物中使用该组分，例如 1,2-丙二醇，结果使其存在于胶囊壳中，这样就可以阻止其迁移。不过，在生产含 1,2-丙二醇的软明胶胶囊商业制品方面，我们也经历了许多困难。

在 EP-B-0121321 中已给公开了软明胶胶囊，其中在液体聚乙二醇中溶解或悬浮至少一种药用活性物质，该胶囊包括明胶、其增塑剂和包括山梨糖醇和至少一种脱水山梨糖醇的混合物的防止变脆的复合物。如果需要的活，可将有几个羟基的醇加到胶囊壳中，作为防止变

脆的复合物。作为适合于这一目的多元醇，已提到甘油，山梨糖醇和丙二醇。另外，据该专利说明书记载，胶囊填料也可以含有带几个羟基的醇。并再次提到甘油，山梨糖醇和丙二醇。不过，值得注意的是，在实施例中，胶囊填料以及胶囊壳中只用了甘油。在胶囊壳中试图用丙二醇代替甘油，但事实上是失败了。虽然丙二醇基本上适合作明胶的增塑剂，但在按所谓的 Rotary Die Process 大规模地工业生产这种软明胶胶囊制品时，明胶带一倒在冷却转筒上，就难以从冷却转筒上取下，并且随后会送到进行封装的模制辊上。原因是，含丙二醇作为增塑剂的明胶带比含甘油或山梨糖醇作增塑剂的明胶带更粘。这就是为什么含明胶和作增塑剂的丙二醇的胶囊壳作成的软明胶胶囊从未实际应用的原因。

EP-B-0257386 已经公开了在胶囊填料中含有包括至少 5%（重量）乙醇和至少 20%（重量）一种或多种有 6-18 个碳原子的脂肪酸部分甘油酯的溶剂混合物的明胶胶囊。据该说明书记载，胶囊壳可以含甘油、丙二醇、山梨糖醇和脱水山梨糖醇作增塑剂。不过，在胶囊壳中仅仅用了甘油，山梨糖醇和脱水山梨糖醇，因为丙二醇导致上述不希望的粘性。

由于在脱囊壳中使用丙二醇作增塑剂造成按照 Rotary Die Process 制造软明胶胶囊时的困难，因此需要开发一种新方法，其中按照 Rotary Die Process 制造软明胶胶囊时，即使在胶囊壳中含有导致粘稠的组分如 1,2-丙二醇的情形下也是可行的。

我们已惊奇地发现，用液体冷却剂冷却转筒可以消除或至少抑制麻烦的粘稠现象，工业上制造这样的软明胶胶囊是可能的。

因此，本发明提供软明胶胶囊，其中包括含有明胶，增塑剂和如果要求或需要的话，进一步包括辅助材料的明胶壳和含有溶剂，辅药和一种或多种药用活性物质的胶囊填料，其中胶囊填料中的溶剂至少部分是可迁移组分，不过该软明胶胶囊是稳定的。

应用本发明的方法，可以生产在胶囊填料中含有液体聚乙二醇和在壳中含有 1,2-丙二醇的 EP-B-0121321 所述软明胶胶囊。

本发明的一个方面提供装填液体的软明胶胶囊，其特性在于胶囊壳含有同时也存在于胶囊填料中的可迁移组分（甘油除外）。

本发明的另一方面提供用明胶封装液体混合物而形成软明胶胶囊的方法，其中混合物的组分之一倾向于迁移而进入明胶，其特征在于用于该封装方法的明胶组合物也含有所说的可迁移组分，并且该可迁移组分不是甘油。

本发明的又一方面提供胶囊壳含有明胶和导致粘稠的组分的软明胶胶囊制备方法，其特征在于使用液体冷却剂冷却明胶带而形成胶囊壳。优选但并非必须的是，导致粘稠的组分是可迁移组分。

典型的可迁移组分包括非挥发性药用溶剂，这些溶剂可与明胶混合或形成固态溶液。如上所述，在 EP-B-0121321 中提到了甘油。不过，甘油不是特别好的溶剂，一般来说，甘油不导致粘稠。当然，如以下所述，也可以存在甘油。

典型的可迁移溶剂包括四氢呋喃醇醚类，例如 glycofurol 二甘醇一乙醚如 transcutol，1,3-二甲基-2-咪唑啉酮，二甲基异山梨糖醇酐(dimethylisosorbide)，聚乙二醇（如分子量 200-600 的聚乙二醇）和优选的丙二醇或有类似迁移能力的溶剂。优选地，在胶囊壳中可迁移组分的浓度选得高，以使封装之后在胶囊壳和胶囊填料之间很快确立大致稳定的浓度平衡。在平衡期间，可迁移组分可从胶囊壳迁移而进入胶囊填料（因此，其浓度在胶囊填料中增加，而在明胶壳中降低），但可迁移组分从胶囊填料向胶囊壳的迁移大大地减少。

在本发明的实施方案之一中，载体填料至少部分是 1,2-丙二醇，但为主的不是聚乙二醇。因此，本发明另一方面提供胶囊壳含有明胶，增塑剂和如果要求或需要的话，进一步含有助剂，并且胶囊填料含有溶剂，其中溶剂至少部分为 1,2-丙二醇，但为主的不是聚乙二醇的软明胶胶囊，其特征在于胶囊壳含有 1,2-丙二醇。

在本文中所用术语“明胶”不仅包括 European Pharmacopeia 和 NF 所述未改性明胶，也包括改性明胶如琥珀酸酯化明胶。

典型的药用活性物质包括难以溶解于水中的物质，这些物质在水

中的溶解度小于 1% (W/V)，如环孢子菌素 (Cyclosporins) 和大环内酯。环孢子菌素包括结构不同的一类环状聚-N- 甲基化十一肽，一般具有免疫抑制，消炎，抗病毒，抗多种药物和 / 或抗寄生虫活性，但每种活性的大小程度不同。首先被鉴定的一类环孢子菌素为真菌代谢环孢子菌素 A 或 Ciclosporin，其结构已在 The Merck Index，第 11 版 (1989) (Merck & Co., Inc.; Rahway, New Jersey, USA) 的 2759 栏中给出。许多其它的环孢子菌素也已知，例子已见于例如英国专利申请 No. 2222770A。这些包括例如天然环孢子菌素 A 或 G 或其合成的环孢子菌素衍生物如 ([3'-脱氧-3'-氧代-MeBmt]¹-[Val]²-环孢子菌素) 或 [0-(2-羟乙基)-(D)Ser]⁸-环孢子菌素。另外的药用活性物质也可以是大环内酯如雷帕霉素，包括其衍生物。许多雷帕霉素衍生物已被合成，包括例如 US 5221670 和 5221740 中公开的那些衍生物，某些酰基和氨基酰基雷帕霉素 (参见例如 US4316885，US4650803 和 US5151413)，和碳酸酯和酰胺酯 (参见例如 EP509795 和 515140)，27- 脱甲基雷帕霉素 (参见例如 WO 92/14737)，26- 二氢雷帕霉素 (参见例如 US 5138051)，烷氧酯衍生物 (参见例如 US5233036)，和某些吡唑衍生物 (US 5164399)。优选雷帕霉素是 PCT/EP/93/02604 中公开的 40-0-(2-羟基)乙基雷帕霉素。

FK-506 是一种大环内酯免疫抑制剂，由 *Streptomyces sukubaensis* No. 9993 产生。FK-506 的结构在 The Merck Index 的附录中以 item A5 给出。保留 FK-506 的基本结构和免疫性质的许多相关化合物也已知。这些化合物在许多出版物中作了说明，例如见于 EP184162，EP315973，EP323042，EP423714，EP427680，EP465426，EP474126，W091/13889，W091/19495，EP484956，EP532088，EP532089，W093/5059 等。这些化合物在本说明书中统一称为“FK-506 化合物”。这种化合物的例子是 FK-506，子囊霉素和 EP427680，如实施例 66a 中公开的那些化合物。其它优选的化合物已见于 EP465426。

以上各说明书中记载的任何药用活性物质都可用于本发明的胶囊中，这正如下面的实施例所述。

载体介质可以含有除可迁移组分之外的许多组分，如下面所述组分。例如，其中可以含有在胶囊生产或贮存的温度下，具有一定程度挥发性的组分如乙醇，这样的组分在一定程度上穿过胶囊壳直至达到平衡。

本发明对于制造软明胶胶囊是特别重要的，其中胶囊填料可以与水混合形成乳液，参见如 W094/5312。这种胶囊填料可以是含有如 1,2-丙二醇作亲水组分的微乳液预浓缩物，如在英国专利申请 No. 2222770A 和 2257359A 中公开的那些微乳液预浓缩物。

其它组分可以包括可一起混合而得到均匀混合物的亲水相分、亲脂组分、表面活性剂和辅助表面活性剂。

胶囊填料可以含有例如来自玉米油的 C_{12-20} 脂肪酸甘油一，二和 / 或三酯的混合物。优选的甘油一，二和 / 或三酯的饱和脂肪酸含量低，优选可用市售甘油酯基转移产品，通过本技术领域已知的分离技术（例如以洗涤和冷冻过程结合其它分离技术如离心操作净化以除去甘油），除去饱和脂肪酸组分并提高不饱和脂肪酸组分含量而达到低饱和脂肪酸含量。一般来说，饱和脂肪酸组分总量相对于全部组分的总重量小于 15%（重量）（例如 <10%，或 <5%）。在甘油一酯组分中饱和脂肪酸组分的降低可通过分离技术达到。适合的方法已见于 W093/09211 中。

由于从胶囊填料进入胶囊壳的不希望的迁移得以减少，所以胶囊壳中所用可迁移组分的量取决于在胶囊填料中要求的最初的和最终的可迁移组分浓度。于是，可迁移组分的含量可加以选择，以便在干燥后的胶囊壳中可迁移组分的最后浓度是 2-40% 如 5-40%（重量）。胶囊壳含有至少 5%（重量），优选 5-40%（重量），更优选最多 32%（重量）的可迁移组分。这可通过加 1-35%（重量）的可迁移溶剂到明胶组合体中而达到。明胶组合体中最初含水，在随后的干燥操作中水被除去。

可迁移组分与明胶的典型重量比为 1:1-1:4。

在干燥后的胶囊壳中可迁移组分含量的优选范围是 10-32%。为

了达到这一指标，可将 4-30%的可迁移组分加到明胶组合物水溶液中。当加 8-25%可迁移组分到明胶组合物水溶液中时，可用含 1,2-丙二醇作亲水组分的微乳液预浓缩物得到特别好的结果。

本发明的另一意想不到的好处是，通过在胶囊壳中使用可迁移组分如 1,2-丙二醇作增塑剂，溶解和熔融明胶所需的水量得以减少。甘油是高粘性的或糖浆状的，山梨糖醇本身甚至是固体，而可迁移组分如 1,2-丙二醇可以是低粘性液体。生产明胶壳的明胶溶液中水含量减少的主要好处在于，在干燥湿胶囊过程中，少量的水将从最初的湿胶囊壳进入胶囊填料中。因而，对于难溶于水的药物来说，在许多情况下可防止由于胶囊填料中活性物质的结晶而析出。另外，由于水从胶囊壳向胶囊填料的扩散慢，故可得到较稳定的胶囊。

作为增塑剂，除了可迁移组分而外，胶囊壳当然还可含一定量的甘油以及常用添加剂如染料，着色颜料，调味剂，糖，低聚糖或多糖。但是，优选的是湿态的胶囊壳，因此是在包囊的时候含有足够的可迁移组分，从而减少或防止可迁移组分出现任何从胶囊填料向胶囊壳中的迁移现象。在第一位置的平衡浓度由可迁移组分如丙二醇在胶囊填料中的浓度确定。但是，这也可能受亲脂组分，表面活性剂和辅助表面活性剂的定性和定量组成以及胶囊填料和胶囊壳的其它组分的量的影响。因此，在要求胶囊填料的含水明胶组合物中可迁移组分优选量可用某些简单并常用的初步试验确定。

若用甘油作为进一步的增塑剂，与可迁移组分一起用于胶囊壳，则甘油浓度以湿胶囊壳重量计可低于 18%，甚至优选低于 12%。可迁移组分与甘油的典型重量比为 1:1 至 1:0.2。

附图说明

图 1 示出了实施本发明使用的装置。

具体实施方式

本发明方法基本上按照与通常在例如 Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2nd Edition, pages 401-419 中详细说明了 Rotary Die Process 相同的常见方式进行。从图 13-19

及在第 414 页右栏最后一段中对其所作说明中可以清楚地看出，明胶带从空气干燥的转筒上经过。据报道，冷空气温度为 56° F 至 58° F，相当于 13.3°C 至 14.4°C，只是这不能有效地冷却明胶。

在附图 1 中：

A 代表冷却介质的冷却装置，

B 表示冷却介质的进料流，

C 代表明胶，

D 代表扩展箱，

E 代表冷却转筒，

F 代表明胶带，

G 指出冷却转筒转动方向，

H 代表明胶带导出方向，以及

I 表示废冷却介质的回流方向。

在另一方案中，本发明提供了冷却明胶带的冷却转筒，明胶带冷却而形成软明胶胶囊壳，其中冷却转筒装有用液体冷却剂如水冷却转筒表面的装置。冷却转筒与软明胶胶囊制造机械联接起来。

根据本发明，如附图所示，冷却转筒用液态冷却剂冷却，其中特别优选用水作冷却剂，并且其流通速度应使其可迅速取出大量的热，从而使明胶带快速彻底冷却。

明胶带与冷却转筒接触时，宜具有约 65°C 的温度。与空气冷却转筒相比，按照本发明，明胶带可用冷却转筒达到更好且更均匀的冷却。

根据本发明，明胶带与冷却转筒粘连性不强，并且在明胶带冷却到约 20°C 后很容易从冷却转筒上取下来。

这样不仅可使明胶带得到更好的冷却，而且也使其得到更为均匀的冷却。冷却用水的优选温度可为约 15—20°C，相比之下，不存在 1, 2-丙二醇时明胶带温度为 20—22°C。例如，对于包括 10% 这种组分，如 1, 2-丙二醇的明胶带（相当于下述实施例 1 和 3），优选温度为 18—20°C，而对于包括 21% 这种组分的明胶带（相当于下述实施例 2），温度甚至更低，即从 16°C 至 18°C。

冷却介质的温度可用例如低温恒温器精确地进行恒温控制。

冷却介质如水的流量宜为约 300—500l/h。该流量宜用流量计控制。该流量当然可提高或降低，例如在用特别厚或薄的明胶带情况下或在升高或降低冷却转筒转速的情况下。直径为约 50cm 的冷却转筒典型转速为约 0.5 rpm。

如附图所示，冷却介质如水可经单回路或优选经双回路泵送通过冷却转筒。将冷却介质分成上和下回路，可使明胶带得到特别好的和均匀的冷却。

冷却转筒可用优良金属或金属合金导体如铝或钢制成。

上述所有具体公开均为举例。

下文中：

Labrafil M 2125 CS 为已知并可以商名 Labrafil 从市场上得到的酯基转移乙氧基化植物油，可用玉米油得到，其酸值低于约 2，皂化值为 155—175，HLB 值为 3—4，而碘值为 90—110。

Cremophor RH 40 为可以商名 Cremophor RH 40 得到的聚乙二醇—氢化蓖麻油，其皂化值为约 50—60，酸值低于约 1，水含量(Fischer)低于约 2%， n_D^{60} 为约 1.453—1.457，而 HLB 值为约 14—16。

有关赋形剂的详尽细节已见于文献如 H. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3rd edition, vol 2, page 707 以及 manufacture' sbrochures.

以下实施例详述本发明软明胶胶囊及其制备方法。

实施例 1

500 mg 含 12% 1, 2—丙二醇作溶剂和稀释剂的磷脂溶液用如下的明胶组合物封装：

组分

明胶	47.5%
1, 2—丙二醇	10.0%
甘油	6.0%
水	36.5%

100.0%

封装并干燥后，将胶囊包装在玻璃瓶中。这样制成的胶囊具有优良的胶囊形状并可保存几年。

比较例 1

500 mg 含 12% 1, 2-丙二醇作为溶剂和稀释剂的磷脂溶液用如下的明胶组合物封装：

组分

明胶	49.0%
甘油	11.9%
水	39.1%
	100.0%

封装并干燥后，该胶囊的胶囊壳变形，因此不宜进入市场。

实施例 2

a) 用软明胶胶囊进行封装的微乳液预浓缩物，其中包括作为亲水组分的 1, 2-丙二醇：

组分	量 (mg/胶囊)
1, 2-丙二醇	100.0
从玉米油得到的甘油一、二和三酯	160.0
Cremophor® RH 40(1)	190.0
环孢子菌素 A	50.0
总量	500.0

(1)Cremophor® RH 40 是聚氧乙烯化甘醇酸酯化氧化蓖麻油并且为德国 Ludwigshafen 的 BASF 分司的商标。

b) 用于封装微乳液预浓缩物的明胶组合物，其中含有 1, 2-丙二醇作为增塑剂：

组分

明胶	47.5%
1, 2-丙二醇	21.0%
水	31.5%

100.0%

微乳液预浓缩物封装后将胶囊干燥。胶囊干燥后包装在防潮玻璃瓶中。这样制成的软明胶胶囊在2年以上如3年以上的时间内是稳定的，并且具有并不令人反感的外观，即具有令人满意的胶囊硬度和令人满意的胶囊形状。

封装后2, 7, 18和35天对微乳液预浓缩物和胶囊壳中的1, 2-丙二醇含量进行分析而得以下结果：

时间	胶囊内含物[mg]	胶囊壳[mg]	胶囊壳[%]
2天	104.8	70.6	24.6
7天	107.3	72.0	25.8
18天	104.1	69.0	25.1
35天	101.5	70.7	25.7

胶囊内含物和胶囊壳中1, 2-丙二醇含量在整个试验期间保持大致恒定，即微乳液预浓缩物浓度不变。

实施例3

a) 用软明胶胶囊进行封装的微乳液预浓缩物，其中包括作为亲水组分的1, 2-丙二醇和在亲水组分中作为助溶剂的乙醇：

组分	量(mg/胶囊)
1, 2-丙二醇	150.0
乙醇	150.0
从玉米油得到的甘油一, 二和三酯	320.0
Cremophor® RH 40(1)	380.0
环孢子菌素 A	100.0
	1100.0

b) 用于封装微乳液预浓缩物的明胶组合物，其中含有1, 2-丙二醇和甘油作为增塑剂：

组分	
明胶	47.5%
1, 2-丙二醇	10.0%

甘油	6.0%
水	36.5%
	100.0%

在封装微乳液预浓缩物之后胶囊同于实施例 2 进行干燥并包装在玻璃瓶中。这样制成的胶囊 2 年以上的时间内是稳定的并且具有并不令人反感的外观，即具有令人满意的胶囊硬度和令人满意的胶囊形状。

18 和 42 天后对微乳液预浓缩物和胶囊壳中的 1, 2-丙二醇含量进行分析而得到以下结果：

时间	胶囊内含物[mg]	胶囊壳[mg]	胶囊壳[%]
18 天	156.0	61.6	15.6
42 天	152.4	60.8	15.4

比较例 2

a) 用软明胶胶囊进行封装的微乳液浓缩物，其中包括作为亲水组分的 1, 2-丙二醇：

组分	量(mg/胶囊)
1, 2-丙二醇	180.0
从玉米油得到的甘油一, 二和三酯	360.0
Cremophor® RH 40(1)	360.0
环孢子菌素 A	100.0
	1000.0

b) 用于封装微乳液预浓缩物的明胶组合物，其中含有作为增塑剂的甘油：

组分	
明胶	49.0%
甘油	11.9%
水	39.1%
	100.0%

封装微乳液预浓缩物之后胶囊同于实施例 2 和 3 干燥并包装在玻璃瓶中。这样得到的胶囊不稳定。胶囊壳变形，并且随着贮存时间的

延长，胶囊壳变得更软和更加粘稠，致使该胶囊根本不适于投放市场。

2, 7, 18 和 56 天后对微乳液预浓缩物和胶囊壳中的 1, 2-丙二醇的含量进行分析而得到以下结果：

时间	胶囊内含物 [mg]	胶囊壳 [mg]	胶囊壳 [%]
2 天	128.3	42.0	9.4
7 天	120.5	50.7	11.8
18 天	106.8	59.4	13.2
56 天	100.2	74.2	16.3

胶囊填料中的 1, 2-丙二醇含量随着时间的延长而减少，因为 1, 2-丙二醇向胶囊壳中扩散。该亲水组分的变化给微乳液预浓缩物带来稳定性问题。

实施例 4

a) 用软明胶胶囊进行封装的微乳液预浓缩物，其中包括作为亲水组分的 1, 2-丙二醇和在亲水组分中作为助溶剂的乙醇：

组分	量 (mg/胶囊)
1, 2-丙二醇	35.0
乙醇	75.0
从玉米油得到的甘油一，二和三酯	172.0
Cremophor® RH 40(1)	202.5
DL- α -生育酚	0.5
环孢子菌素 A	50.0
	535.0

b) 用于封装微乳液预浓缩物的明胶组合物，其中含有 1, 2-丙二醇和甘油作为增塑剂：

组分	
明胶	46.6%
1, 2-丙二醇	12.0%
甘油	5.1%
水	35.3%

二氧化钛	1.0%
	100 %

微乳液预浓缩物封装后将胶囊干燥。胶囊干燥后包装在玻璃瓶中。这样制成的软明胶胶囊在 3 年以上的时间内是稳定的，并且具有并不令人反感的外观，即具有令人满意的胶囊硬度和令人满意的胶囊形状。

封装后 7, 18 和 35 天对微乳液预浓缩物和胶囊壳中的 1, 2-丙二醇含量进行分析而得以下结果：

时间	胶囊内含物[mg]	胶囊壳[mg]	胶囊壳[%]
7 天	50.8	36.0	12.2
18 天	51.5	33.4	11.6
35 天	53.2	32.4	11.3

胶囊填料中 1, 2-丙二醇含量在封装后增加，尤其是在最初 7 天内增加。但是，这种高丙二醇浓度对微乳液预浓缩物的稳定性没有不利影响。

实施例 5

a) 用软明胶胶囊进行封装的微乳液预浓缩物，其中包括作为亲水组分的 1, 2-丙二醇和在亲水组分中作为助溶剂的乙醇：

组分	量(mg/胶囊)
1, 2-丙二醇	37.5
乙醇	75.0
Labrafil M 2125 CS	75.0
Cremophor® RH 40(1)	262.0
DL- α -生育酚	0.5
[3'-脱氧-3'-氧代-MeBmt] ¹	
-[Val] ² -环孢子菌素	50.0
	500.0

b) 用于封装微乳液预浓缩物的明胶组合物，其中含有 1, 2-丙二醇和甘油作为增塑剂：

组分

明胶	46.0
1, 2-丙二醇	10.0%
甘油	8.5%
水	35.5%
	100 %

微乳液预浓缩物封装后将胶囊干燥。胶囊干燥后包装在玻璃瓶中。这样制成的软明胶胶囊在几年内是稳定的，并且具有并不令人反感的外观。

封装后 2, 7, 18 和 56 天对微乳液预浓缩物和胶囊壳中的 1, 2-丙二醇含量进行分析而得以下结果：

时间	胶囊内含物[mg]	胶囊壳[mg]	胶囊壳[%]
2 天	48.5	31.6	11.1
7 天	49.5	28.6	10.6
18 天	49.4	26.6	10.4
56 天	49.1	26.4	10.4

胶囊填料中 1, 2-丙二醇含量在封装后增加，尤其是在最初 2 天内增加。但是，这种微乳液预浓缩物在与水混合时是稳定的。

实施例 6

a) 用软明胶胶囊进行封装的微乳液预浓缩物，其中包括作为亲水组分的 1, 2-丙二醇和在亲水组分中作为助溶剂的乙醇：

组分	量(mg/胶囊)
1, 2-丙二醇	150.0
乙醇	140.0
从玉米油得到的甘油一，二和三酯	374.0
Cremophor® RH 40(1)	225.0
DL- α -生育酚	1.0
环孢子菌素 G	100.0
	990.0

b) 用于封装微乳液预浓缩物的明胶组合物，其中含有作为增塑剂

1, 2-丙二醇:

组分	量
明胶	47.0%
1, 2-丙二醇	21.0%
水	32.0%
	100.0%

微乳液预浓缩物封装后将胶囊干燥。胶囊干燥后包装在玻璃瓶中。这样制成的软明胶胶囊在几年内是稳定的，并且具有并不令人反感的外观。

封装后 7, 18 和 35 天对微乳液预浓缩物和胶囊壳中的 1, 2-丙二醇含量进行分析而得以下结果:

时间	胶囊内含物[mg]	胶囊壳[mg]	胶囊壳[%]
7 天	178.0	84.4	20.2
18 天	171.7	91.2	21.2
35 天	169.1	96.4	21.9

胶囊填料中 1, 2-丙二醇含量在封装后最初 7 天内增加。然后，胶囊填料中的 1, 2-丙二醇含量稍微降低。但是，该微乳液预浓缩物仍保持足够稳定。

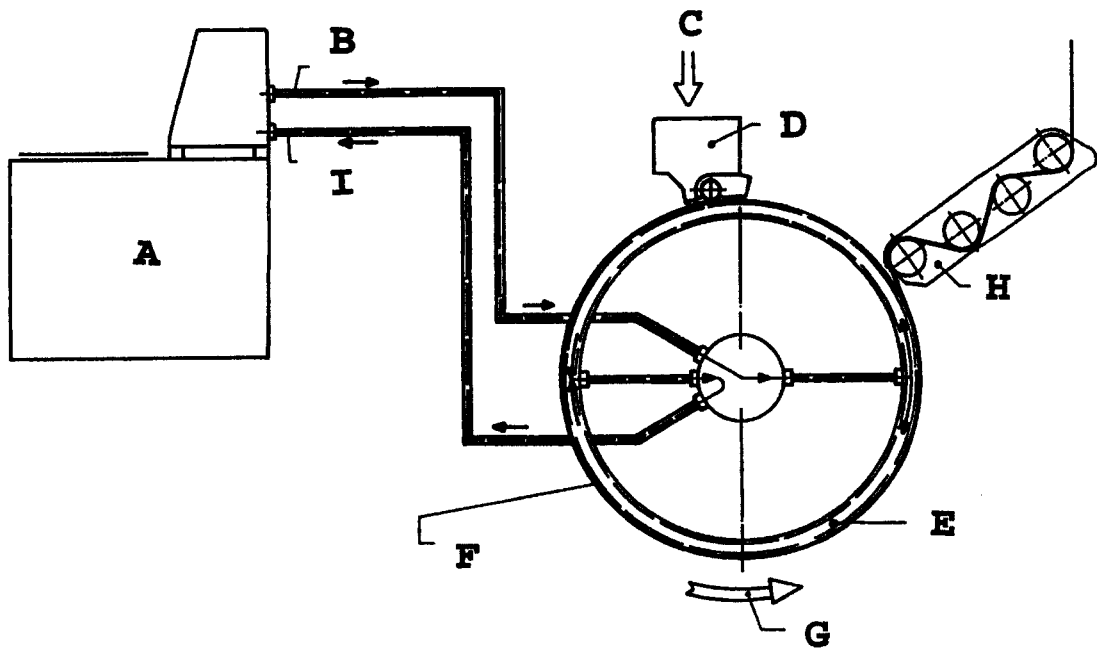


图 1