

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第5878669号  
(P5878669)

(45) 発行日 平成28年3月8日(2016.3.8)

(24) 登録日 平成28年2月5日(2016.2.5)

(51) Int.Cl.		F I
<b>A 6 1 K 47/36</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36
<b>A 6 1 K 47/42</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/42
<b>A 6 1 K 9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48
<b>A 6 1 K 8/11</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 8/11
<b>A 6 1 K 8/64</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 8/64

請求項の数 6 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-161910 (P2015-161910)	(73) 特許権者	315001213 三生医薬株式会社 静岡県富士市厚原 1 4 6 8
(22) 出願日	平成27年8月19日 (2015.8.19)	(74) 代理人	100098936 弁理士 吉川 晃司
審査請求日	平成27年9月4日 (2015.9.4)	(74) 代理人	100098888 弁理士 吉川 明子
早期審査対象出願		(72) 発明者	深澤 孝之 静岡県富士市厚原 1 4 6 8 三生医薬株式 会社内
		(72) 発明者	小山 憲一 静岡県富士市厚原 1 4 6 8 三生医薬株式 会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸溶性カプセル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カプセル皮膜側またはカプセル皮膜により被包された被包側に、アルカリ処理ゼラチン及びカラギナンを腸溶性付与剤として含有し、アルカリ処理ゼラチン以外のゼラチンを含有せず、且つ、カラギナンと結合するカウンターイオンを含有しないことを特徴とするゼラチン系腸溶性カプセル。

【請求項 2】

請求項 1 に記載した腸溶性カプセルにおいて、カラギナンには カラギナンが含まれていることを特徴とする腸溶性カプセル。

【請求項 3】

請求項 2 に記載した腸溶性カプセルにおいて、腸溶性付与剤としては、カラギナン以外の増粘多糖類は含まれていないことを特徴とする腸溶性カプセル。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれかに記載した腸溶性カプセルにおいて、ソフトカプセル、シームレスカプセルまたはハードカプセルであることを特徴とする腸溶性カプセル。

【請求項 5】

請求項 1 から 3 のいずれかに記載した腸溶性カプセルにおいて、ソフトカプセルまたはシームレスカプセルであることを特徴とする腸溶性カプセル。

**【請求項 6】**

請求項 4 または 5 に記載した腸溶性カプセルにおいて、  
被包側に、アルカリ処理ゼラチン及びカラギナンが腸溶性付与剤として含まれていることを特徴とする腸溶性カプセル。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、食品・医薬品・医薬部外品等を有効成分とし、体内での放出に適したカプセルに係り、特に、胃内では溶解せず、腸内では溶解して内容物を放出する腸溶性を利用した腸溶性カプセルに関するものである。

10

**【背景技術】****【0002】**

ゼラチンは、温度変化により可逆的にゾル・ゲル変化すること、ゲル化温度が常温であること、造膜能に優れると共に形成された皮膜の機械的強度が高いこと、体内で溶解し易いこと、それ自体が栄養的価値を有し体内に吸収され易いこと等、カプセル皮膜の基剤として多くの利点を有していることから、一般に広く用いられている。

**【0003】**

ところで、医薬用カプセルは、胃内の酸性分泌液により速やかに溶解してしまうと、胃内で薬剤が放出されることになり、その副作用や薬効の持続性等の点から好ましくない。

このような観点から、従来から、種々の腸溶性カプセルが提案されている。

20

**【0004】**

その一つに、カプセル皮膜の表面をツェイン・セラック・オイドラギット等の腸溶性高分子物質でコーティングして三重構造にしたものがある。しかしながら、コーティング加工時の条件を厳格に管理することは難しく、作業者の技術レベルによりロット間でコーティング層の厚みが異なったり、カプセル個々でコーティング層のムラが発生したり、コーティング層が剥がれる等が起こり腸溶性機能にバラツキが発生する可能性がある。

**【0005】**

一方、コーティング工程を行わずに、腸溶性を付与するカプセル皮膜の例としては、特許文献 1 に記載のように、ゼラチン系カプセル皮膜にローメトキシルペクチンを配合したカプセルが挙げられる。しかしながら、ローメトキシルペクチンは、二価・一価の陽イオンの存在下にて、不溶化を起こすため、カプセル内容物中に二価・一価の陽イオンを含む場合には、腸溶性をコントロールすることが難しく、カプセル製剤化にあたりカプセル内容物の配合原料が限定されてしまう。また、二価・一価の陽イオンを含んだ内容物をカプセル製剤化した場合、腸内での崩壊が遅延し体内に吸収されない可能性が考えられる。

30

**【先行技術文献】****【特許文献】****【0006】**

【特許文献 1】特開 2010 - 47548 号公報

【特許文献 2】特開平 07 - 145082 号公報

**【発明の概要】**

40

**【発明が解決しようとする課題】****【0007】**

特許文献 2 では、ゼラチンをカプセル皮膜の主な基剤とし、カラギナンを併用し、皮膜溶液の pH を 5 ~ 3 に調整したものが提案されている。この手法を実際に行ってみると、皮膜溶液の段階でゼラチンとカラギナンが凝集・沈殿してしまい、ゲル強度が落ちることから、特にソフトカプセルやシームレスカプセルの製剤時に内容物が漏れたり、カプセルが変形してしまったりして、安定した連続生産が難しかった。

**【0008】**

それ故、本発明は、上記の課題を解決する、新規且つ有用な腸溶性カプセルを提供することを、その目的とする。

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0009】

本発明者は、試行錯誤の結果、カプセル皮膜の基剤として、アルカリ処理ゼラチンとカラギナンを含有させると、カプセル内容物中に二価・一価の陽イオンが含まれているか否かに関わらず、皮膜は酸性域では不溶化し、アルカリ性域では速溶すること、さらに、アルカリ処理ゼラチンとカラギナンは、皮膜側だけでなく、被包側にもその処方によっては含ませることが可能であり、含ませた場合には被包側にも腸溶性を付与できることを見出した。

これらの知見に基づいて、新規且つ有用で、上記した課題も解決できる腸溶性カプセルを提案するに至った。

すなわち、本発明の腸溶性カプセルは、カプセル皮膜側またはカプセル皮膜により被包された被包側に、アルカリ処理ゼラチン及びカラギナンを腸溶性付与剤として含有することを特徴とするものである。

好ましくは、カラギナンにはカラギナンが含まれている。

また、好ましくは、カラギナン以外の増粘多糖類は含まれていない。

## 【発明の効果】

## 【0010】

本発明の腸溶性カプセルでは、皮膜側に腸溶性付与剤を含ませると、カプセル内容物の二価・一価の陽イオンの有無に制約されずに、腸溶性を示すものとする。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0011】

まず、カプセル皮膜側に腸溶性を付与し、腸内で皮膜を溶解して被包側のカプセル内容物を放出する、典型的な腸溶性カプセルについて、以下で説明する。

なお、カプセル剤の種類には、ソフトカプセル、シームレスカプセル、ハードカプセルがあり、それぞれ、特色があるが、そのいずれにも適用される。

(カプセル内容物)

従来からゼラチン系カプセルの内容物として利用されてきたもの、更にはこれから案出されるもので、ゼラチン系カプセルの内容物に適用できるものは、全て、本発明のカプセル内容物として適用される。

カプセル内容物は、ソフトカプセルやシームレスカプセルの場合には、油脂を基剤とし、そこに粉末状乃至液状の有効成分が含まれたものが典型的なものとなっているが、この油脂の例としては、大豆油、オリブ油、小麦胚芽油等の植物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)、またミツロウ、モノアシルグリセリン(モノグリ)をはじめとする常温付近で固体の牛脂、豚脂あるいはカカオ脂等の油脂類、あるいはこれらの混合物が挙げられる。

有効成分の種類としては、用途が経口医薬品の場合は、例えば、気管支拡張剤、アレルギー用薬等の薬剤成分が挙げられ、食品の場合には、例えば、ドコサヘキサエン酸、各種ビタミン類、各種エキス粉末等の機能性成分が挙げられる。なお、油溶性に関しては、易油溶性だけでなく、分散性が担保されるならば、難油溶性でもよい。

## 【0012】

ハードカプセルの場合には、油脂に有効成分を分散させずに、そのまま封入するが多い。その場合の有効成分の形態としては、上記した粉末状および液状に限定されず、ゲル状、顆粒状、錠剤状、ペレット状、またこれらを混合したものも考えられる。粉末状や顆粒状の場合には、流動性等を良くするために、既存品と同様に、賦形剤として、コーンスターチ、デキストリン等を配合したり、滑沢剤として、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等を配合したりすることが可能となっている。

## 【0013】

(カプセル皮膜)

カプセル皮膜の基剤の第一成分はゼラチンであり、本発明では、含有量の大部分を占め

10

20

30

40

50

ることから、カプセル皮膜はゼラチン系であると言える。

ゼラチンは、牛、羊、豚、鶏、あるいは魚等の皮、骨、腱などの主タンパク成分であるコラーゲンを由来原料としたものであり、牛骨、牛皮又は豚皮を原料としたゼラチンが工業原料として入手し易くなっているが、由来は特に限定されない。

#### 【0014】

但し、処理内容は限定される。ゼラチンは、上記した原料を、酸やアルカリで処理したのち温水で抽出することにより得られるコラーゲンの変性体であり、処理の仕方には酸処理とアルカリ処理があるが、本発明のカプセル皮膜では、アルカリ処理したゼラチンの使用が意図されており、酸処理したゼラチンは意図的には含ませていない。

なお、アルカリ処理は、通常は、石灰処理により行われるが、特に限定されない。

因みに、カプセル皮膜の基剤としてゼラチンは古くから用いられているが、価格面から市場で実際に流通してきたゼラチンは酸処理したものである。商品の材料の表記には、ゼラチンの処理内容まで言及したものは殆ど無いが、「ゼラチン」の表記に留まっていれば、酸処理ゼラチンである。従って、アルカリ処理ゼラチンの使用は常識的なことでは決してない。

#### 【0015】

ゼラチンは、酸処理でもアルカリ処理でも、「ゲル化能」は維持されているが、酸性、塩基性両アミノ酸を含む両性電解質であり、酸処理ゼラチンでは脱アミド率が低いため等電点はコラーゲンに近い8~9程度のものが多く、また分子ごとの脱アミドの程度も異なるため、等電点分布もブロードである。逆にアルカリ処理ゼラチンは大部分が脱アミドされているため多くは等電点5前後であり、また分子ごとの脱アミドの程度も一様でありシャープな等電点分布となる。なお、本発明でいうゼラチンの等電点とは、ゼラチン溶液から塩イオンを完全に除いたときに示されるpH、すなわち等イオン点をいう。

人間の胃液のpHは一般的には約1、腸液のpHは約7である。従って、pHの低い胃液内では、アルカリ処理ゼラチンはプラス(+)に帯電する。一方、pHの高い腸液内では、アルカリ処理ゼラチンはマイナス(-)に帯電する。本発明では、この胃内環境~腸内環境でのアルカリ処理ゼラチンの帯電変化の性質を利用している。

#### 【0016】

カプセル皮膜の基剤の第二成分はカラギナンである。

カラギナンは、硫酸基(SO<sub>3</sub>-基)をもつガラクトランの一種であり、紅藻類に存在していることが知られている。カラギナンは、構造の違いやゲル化特性により、主に(カッパ)カラギナン、(イオタ)カラギナン、(ラムダ)カラギナンの3種類に分類でき、ガラクトース基2つに対して、それぞれ、硫酸基(SO<sub>3</sub>-基)を1つ、2つ、3つ有している。硫酸エステルが存在により、あらゆるpH値の液中においてカラギナンは常にマイナス(-)帯電する。すなわち、胃内環境~腸内環境と環境が変わっても、カラギナンは常にマイナス(-)帯電する。

#### 【0017】

なお、ゲル化特性に関しては、硫酸基(SO<sub>3</sub>-基)の数が多いほどゲル化能が小さくなるので、硫酸基(SO<sub>3</sub>-)が1つの(カッパ)カラギナン、硫酸基(SO<sub>3</sub>-)が2つの(イオタ)カラギナンはゲル化能を有しているが、硫酸基(SO<sub>3</sub>-)が3つの(ラムダ)カラギナンはゲル化能を有していない。

#### 【0018】

本発明では、上記したカラギナンの性質を利用しており、皮膜基材を主に担っているアルカリ処理ゼラチンに対する相方として共存させている。

従って、胃内(水性)環境では、プラス(+)に帯電したアルカリ処理ゼラチンに、マイナス(-)に帯電したカラギナンが共存することになり、ゼラチンのアミノ基(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)がカラギナンの硫酸基(SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)と反応して不溶化する。

一方、腸内(水性)環境では、マイナス(-)に帯電したアルカリ処理ゼラチンに、マイナス(-)に帯電したカラギナンが共存することになり、ゼラチンのアミノ基(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)はカラギナンの硫酸基(SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)に対して反発するので、速やかに崩壊乃至溶解す

10

20

30

40

50

る。

【0019】

上記したように、カラギナンには種類があるが、本発明では、カラギナンを単独または併用して使用することが推奨される。カラギナンには、ゲル化能が無いので、カプセル製剤化で作製する皮膜溶液のゲル化温度の上昇を抑えることで充填適性を担保しつつ、腸内環境での崩壊性を高めて速やかな皮膜の溶解を可能ならしめると期待される。2種類以上のカラギナンを併用する場合には、予め混合してあるブレンド原料も利用可能である。

カラギナンは、それぞれ純粋品でもよいし、標準化物質を含んだものも利用することができる。標準化物質としては、ショ糖、ブドウ糖、マルトース、乳糖等の糖類及びデキストリンからなる群から選ばれた1種又は2種以上が挙げられる。

10

【0020】

アルカリ処理ゼラチンとカラギナンの配合比に関しては、帯電による皮膜の不溶化と溶解の関係から、アルカリ処理ゼラチン：100質量部に対して、カラギナン：1～20質量部が好ましい。この範囲内であれば、カラギナンの帯電効果が実質的に得られる一方で、増粘多糖類の一種であるカラギナンの配合による粘度上昇を有る程度で抑えて、充填適性を確保し易いからである。

【0021】

上記したように、カラギナンは増粘多糖類の一種であり、増粘多糖類には、他に、キサンタンガム、ガラクトマンナン(LBG)、ペクチン、アルギン酸ナトリウム等がある。これらは、保管や流通中の温度変化によるカプセル皮膜の付着やカプセルの変形を防止する目的、即ち耐熱性の向上や、口腔内および食道での付着防止・飲み込み易さの向上・舌触りの改善と言った、他の目的のために従来から添加されることがあるが、皮膜溶液の粘度の上昇に繋がるので、特に、皮膜側にカラギナンを含ませた場合には、自ずと上記目的も達成されるので、カラギナン以外の増粘多糖類は含ませないのが好ましい。

20

また、造膜剤としては、ゼラチンの他に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、澱粉、寒天など非ゼラチン系もあるが、ゼラチンの相対的配合量を低下させないためにも、こちらも意図的には配合させないことが好ましい。

【0022】

本発明のカプセル皮膜には、アルカリ処理ゼラチン、カラギナンの基剤の他に、カプセル製剤化に必要なグリセリン、ソルビトール等の可塑剤や、更には必要に応じて着色剤、保存剤、甘味料等が配合される。

30

【0023】

(カプセル製剤化方法)

カプセル皮膜側は、上記したカプセル皮膜基材を共に水に溶解させ攪拌させて均質な皮膜溶液とする。そして、カプセル内容物を充填・封入すると共に成形して、カプセル剤に製剤化する。

カプセル剤の種類には、ソフトカプセル、シームレスカプセル、ハードカプセルがあり、それぞれ、特色があるがそのいずれにも、既存のゼラチン系カプセルと同様に処理することで製剤化できる。

40

【0024】

上記では、腸溶性付与剤を皮膜側に含ませているが、これに限定されず、被包側に含ませてもよい。

例えば、胃と腸の両方でそれぞれ放出させたい有効成分が有る場合、胃で放出させたい有効成分を皮膜側に含ませて胃内で溶解させ、腸で放出させたい有効成分を腸溶性付与剤と共にカプセル内容物側に含ませて腸内で溶解させるカプセル剤が考えられる。

なお、胃で放出させたい有効成分と腸で放出させたい有効成分は必ずしも別とは限らない。例えば(ある)有効成分の血中濃度を持続させたい場合には、有効成分を胃と腸の両方で放出させたいが、その有効成分を皮膜側と被包側の両方に含ませた構成にすることで、有効成分を胃で全て放出させずに残りを確実に腸までもってきて腸で放出させることが

50

できる。

【0025】

また、カプセルには、多重カプセルや単一球カプセルもあり、これらも本発明の範囲に含まれる。

多重カプセルでは、1以上の中間層とカプセル内容物（芯乃至核）が被包側になっており、これら被包側に腸溶性付与剤を含ませることが考えられる。多重カプセルにすれば、胃で放出させたい有効成分を皮膜側に含ませることができない場合に、皮膜寄りの中間層に含ませて、皮膜を胃内で溶解し、その中間層を胃内で剥きだしにする構成にできる。また、腸で放出させたい有効成分についても、同様に、カプセル内容物に腸溶性付与剤と共に含ませることができない場合に、中間層に腸溶性付与剤を含ませ、それとは別に核に有効成分を含ませておき、その中間層を腸内で溶解し、その内容物を放出させる構成にできる。

多重カプセルはシームレスカプセルの一種として定法により製剤化できるので、上記のような多重カプセルは実現可能なものである。

【0026】

単一球カプセルは、カプセル皮膜とカプセル内容物が同一処方構成されており、区別が無いものである。

腸で吸収させたい有効成分のみに着目し、腸溶性付与剤と共にカプセル皮膜に含ませることができるのであれば、この単一球カプセルの形態を採用することも考えられる。

【実施例】

【0027】

(実施例1)

以下は、カプセル皮膜の検証のために実施したものである。

各種皮膜組成で、85の水に入れ、10分間攪拌させることで水に溶解させて均質な皮膜溶液を作製した。

粘度は回転粘度計（BROOKFIELD製VISCOMETER）による測定結果である。

皮膜溶液の充填適性の評価基準は以下の通りとした。

〔評価基準〕

：充填時歩留まり90%以上

：充填時歩留まり70%以上

：充填可能

×：充填不可

【0028】

腸溶性試験は、以下のようにカプセル製剤化したものに対して、日本薬局方第16局に基づき、日本薬局方第1液（人工胃液）、および日本薬局方第2液（人工腸液）を用いて実施した溶出試験である。

<ソフトカプセル>

ロータリー式回転打ち抜き法により、オーバル型No.6（皮膜重量：165mg、内容物重量：300mg）のMCT充填カプセルを製造した。

<シームレスカプセル>

液中滴下法により、長径：約6mm（皮膜重量：20mg、内容物重量：100mg）のMCT充填カプセルを製造した。

<ハードカプセル>

浸漬法により、ハードカプセル1号（空カプセル重量：約78mg）の空カプセルを製造した。その後、コーンスターチを充填した。

【0029】

腸溶性の評価基準は、日本薬局方第16局に基づき以下の通りとした。

(一液)

：6カプセル全て120分崩壊なし

：6カプセルのうち4個又は5個崩壊なし・再試験にて18個中16個以上120分崩壊なし

10

20

30

40

50

：6カプセルのうち4個又は5個崩壊なし・再試験にて18個中2個以上の崩壊がある

×：直ぐに溶出開始

(二液)

：6カプセル全て60分以内に崩壊する

：6カプセルのうち4個又は5個崩壊し・再試験にて18個中16個以上120分以内に崩壊する

：6カプセルのうち4個又は5個崩壊し・再試験にて18個中2個以上の崩壊しない

×：60分以内に崩壊しない

【0030】

【表1】

皮膜組成

一般名	原料名	検体1	検体2	検体3	検体4	検体5	検体6	検体6-A	検体6-B
酸処理ゼラチン									
アルカリ処理ゼラチン		100	100	100	100	100	100	100	100
Kカラギナン		1	20						
Lカラギナン				1	20				
λカラギナン						1	20		
キサンタンガム								20	20
ガラクトマンナン(LBG)									
ペクチン									
アルギン酸ナトリウム									
グリセリン		25	25	25	25	25	25	25	25
		ガラクトース基2つに対しSO3-基1つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基1つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基2つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基2つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ
								内容物処方 MCT 98% 塩化カリウム2%	内容物処方 MCT 98% 乳酸カルシウム 2%
ソフトカプセル皮膜溶液	精製水	110	110	110	110	110	110	110	110
	粘度 (cP/75°C)	25000	28000	25000	26000	25000	36000	36000	36000
	充填適正	◎	◎	◎	◎	◎	△	△	△
シームレスカプセル皮膜溶液	精製水	520	520	520	520	520	580	580	580
	粘度 (cP/75°C)	40	160	100	330	160	350	350	350
	充填適正	◎	◎	◎	○	◎	○	○	○
ハードカプセル皮膜溶液	精製水	310	310	310	310	310	310	310	310
	粘度 (cP/75°C)	1000	2500	1000	3900	1000	15100	15000	15200
	充填適正	◎	◎	◎	◎	◎	△	△	△
	凝集・白濁	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し
腸溶性試験	1液	○	◎	○	◎	○	◎	◎	◎
	2液	○	○	○	○	○	◎	◎	◎

【0031】

表1に記載の検体1～6（本発明）はアルカリ処理ゼラチンとカラギナンが共存したもので、適度な粘性で充填適性を満足すると共に、腸溶性としての適性も満足していた。

特に、検体6（カラギナンを配合）の腸溶性試験（2液）結果が良く、完全に溶解していた。

また、検体6との比較用に、検体6-A（カプセル内容物に塩化カリウムを配合）、検体6-B（カプセル内容物に乳酸カルシウムを配合）についても試験を行った。検体6-A、6-Bは、カプセル内容物中に二価・一価の陽イオンが含まれており、その分だけMCTの質量分が減っているが、それ以外は、検体6と同じ構成になっている。検体6-A、6-Bも、検体6に対して遜色ない結果を示した。これから、二価・一価の陽イオンが存在しても、悪影響は無いことが確認された。

【0032】

10

20

30

【表 2】

皮膜組成					
一般名	原料名	検体7	検体8	検体9	検体10
酸処理ゼラチン					
アルカリ処理ゼラチン		100	100	100	100
Kカラギナン					
Lカラギナン					
λカラギナン					
キサンタンガム		5			
ガラクトマンナン(LBG)			5		
ペクチン				5	
アルギン酸ナトリウム					5
グリセリン		25	25	25	25
		他多糖類の効果確認			
		COO-基	ガラクトース基	COO-基	COO-基
ソフトカプセル皮膜溶液	精製水	110	110	110	110
	粘度(cP/75°C)	70000	50000	40000	40000
	充填適正	×	×	×	×
シームレスカプセル皮膜溶液	精製水	520	520	520	520
	粘度(cP/75°C)	6000	4000	3000	3000
	充填適正	×	×	×	×
ハードカプセル皮膜溶液	精製水	310	310	310	310
	粘度(cP/75°C)	24500	20000	20500	20600
	充填適正	×	×	×	×
	凝集・白濁	無し	無し	無し	無し
腸溶性試験	1液	×	×	×	×
	2液	—	—	—	—

10

【0033】

表 2 に記載の検体 7 ~ 10 (比較例) は、カラギナン以外の増粘多糖類が配合されたもので、無駄に粘度が高くなって充填適性が落ち、また、ゼラチンの両性電解質としての特性は利用されず、腸溶性試験(1液)では完全に溶解してしまっていた。

20

【0034】

【表 3】

皮膜組成					
一般名	原料名	検体11	検体12	検体13	検体14
酸処理ゼラチン					
アルカリ処理ゼラチン		100	100	100	100
Kカラギナン					
Lカラギナン					
λカラギナン		2.5	2.5	2.5	2.5
キサンタンガム		2.5			
ガラクトマンナン(LBG)			2.5		
ペクチン				2.5	
アルギン酸ナトリウム					2.5
グリセリン		25	25	25	25
		効果の高かったλカラギナンに対し他多糖類を配合することでの効果確認			
		ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ
		COO-基	ガラクトース基	COO-基	COO-基
ソフトカプセル皮膜溶液	精製水	110	110	110	110
	粘度(cP/75°C)	70000	50000	40000	40000
	充填適正	△	△	△	△
シームレスカプセル皮膜溶液	精製水	520	520	520	520
	粘度(cP/75°C)	5000	4000	3000	2500
	充填適正	△	△	△	△
ハードカプセル皮膜溶液	精製水	310	310	310	310
	粘度(cP/75°C)	30800	24600	18300	15000
	充填適正	△	△	△	△
	凝集・白濁	無し	無し	無し	無し
腸溶性試験	1液	△	△	△	△
	2液	△	△	△	△

30

【0035】

表 3 に記載の検体 11 ~ 14 (本発明) は、カラギナンに他の増粘多糖類を追加したものであり、粘度の上昇により、充填適性が落ち、腸溶性試験では、(1液)では若干溶け出し、(2液)では逆に若干溶け残りが生じた。

40

【0036】



【表 4】

皮膜組成		検体15	検体16	検体17	検体18	検体19	検体20
一般名	原料名						
酸処理ゼラチン		100	100	100	100	100	100
アルカリ処理ゼラチン							
Kカラギナン		1	20				
Lカラギナン				1	20		
λカラギナン						1	20
キサンタンガム							
ガラクトマンナン(LBG)							
ペクチン							
アルギン酸ナトリウム							
グリセリン		25	25	25	25	25	25
		ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基1つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基1つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基2つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基2つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ
ソフトカプセル皮膜溶液	精製水	110	110	110	110	110	110
	粘度(cP/75°C)	25000	25000	25000	30000	25000	36000
	充填適正	△	△	△	△	△	×
シームレスカプセル皮膜溶液	精製水	520	520	520	520	520	580
	粘度(cP/75°C)	50	250	100	700	250	580
	充填適正	△	△	△	×	△	×
ハードカプセル皮膜溶液	精製水	310	310	310	310	310	310
	粘度(cP/75°C)	1050	2000	1000	5400	1000	15500
	充填適正	△	△	△	△	△	×
	凝集・白濁	あり	あり	あり	あり	あり	あり
	腸溶性試験 1液	△	◎	△	○	○	○
	腸溶性試験 2液	×	×	×	×	×	×

10

【0037】

表4に記載の検体15~20(比較例)は、アルカリ処理ゼラチンに代わって酸処理ゼラチンが配合されたものであり、皮膜溶液の作製段階で、プラス(+)に帯電した酸処理ゼラチンに、マイナス(-)に帯電したカラギナンが共存することになり、ゼラチンのアミノ基(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)がカラギナンの硫酸基(SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)と中和反応して凝集・白濁した。そのため、ゼラチンのゲル化能が損なわれ、充填適性が落ちた。また、腸溶性試験(2液)では、殆ど溶けずに残った。

20

【0038】

【表 5】

皮膜組成		検体21	検体22	検体23	検体24	検体25	検体26	検体27	検体28	検体29	検体30
一般名	原料名										
酸処理ゼラチン		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
アルカリ処理ゼラチン											
Kカラギナン											
Lカラギナン											
λカラギナン		0.4	0.5	1.5	2	2.5	3	3.5	4	10	30
キサンタンガム											
ガラクトマンナン(LBG)											
ペクチン											
アルギン酸ナトリウム											
グリセリン		25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
		ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基1つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基2つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基3つ	ガラクトース基2つに対しSO <sub>3</sub> -基4つ
ソフトカプセル皮膜溶液	精製水	110	110	110	110	110	110	110	110	110	110
	粘度(cP/75°C)	24000	24000	24000	24000	25000	26000	28000	30000	32000	38000
	充填適正	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	○	△
シームレスカプセル皮膜溶液	精製水	520	520	520	520	520	520	520	580	580	580
	粘度(cP/75°C)	120	120	188	282	300	438	572	280	320	580
	充填適正	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	○	○	△
ハードカプセル皮膜溶液	精製水	310	310	310	310	310	310	310	310	310	310
	粘度(cP/75°C)	1100	1100	1200	2600	3300	3780	8100	10000	15000	21000
	充填適正	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	△	△	△
	凝集・白濁	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し	無し
	腸溶性試験 1液	○	○	◎	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	腸溶性試験 2液	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

30

【0039】

表5に記載の検体21~30(本発明)は、カラギナンの配合量を種々に設定したものであり、配合量が1.0質量部以上になると、高いレベルでの腸溶性を示した。

40

【0040】

【表 6】

皮膜組成					
一般名	原料名	検体31	検体32	検体33	検体34
検処理ゼラチン					
アルカリ処理ゼラチン		100	100	100	100
Kカラギナン		5		5	
Lカラギナン			5	5	3.5
λカラギナン		5	5		3.5
キサンタンガム					3.5
ガラクトマンナン(LBG)					
ペクチン					
アルギン酸ナトリウム					
グリセリン		25	25	25	25
		K	L	K	K
		ガラクトース基2つに対しSO3-基1つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基2つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基1つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基1つ
		λ	λ	L	ガラクトース基2つに対しSO3-基2つ
		ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ	ガラクトース基2つに対しSO3-基2つ	λ ガラクトース基2つに対しSO3-基3つ
ソフトカプセル皮膜溶液	精製水	110	110	110	110
	粘度(cP/75°C)	25000	28000	25000	2500
	充填適正	◎	◎	◎	◎
シームレスカプセル皮膜溶液	精製水	580	580	580	580
	粘度(cP/75°C)	180	240	120	200
	充填適正	◎	◎	◎	◎
ハードカプセル皮膜溶液	精製水	310	310	310	310
	粘度(cP/75°C)	1200	1100	850	900
	充填適正	◎	◎	◎	◎
	凝集・白濁	無し	無し	無し	無し
	腸溶性試験 1液	◎	◎	◎	◎
	腸溶性試験 2液	◎	◎	○	◎

10

【0041】

表6に記載の検体31～34（本発明）は、2種類のカラギナンを併用したものであり、カラギナンと、カラギナンまたはカラギナンを併用したものは、カラギナンの配合効果が十分に得られ、皮膜溶液の段階での粘度上昇を抑えて、高いレベルでの充填適性を示すと共に、高いレベルでの腸溶性を示した。

20

【0042】

（実施例2）

腸溶性試験を、以下の処方三重層シームレスカプセル（皮膜部・中間層・核）について実施した。

【表 7】

検体35			
皮膜処方 (質量部)	中間層処方 (質量部)	核処方 (質量部)	
ゼラチン 100	アルカリ処理ゼラチン 100	中鎖脂肪酸トリグリセリド 100	
グリセリン 25	λカラギナン 10		
水 375	グリセリン 25		
固形分25%	水 540		
	固形分20%		
カプセル質量			
皮膜 15			
中間層 10			
核 90			
合計 115 (mg)			
検体36			
皮膜処方 (質量部)	中間層処方 (質量部)	核処方 (質量部)	
ゼラチン 100	ココナードML 100	アルカリ処理ゼラチン 100	
グリセリン 25		λカラギナン 10	
水 375		グリセリン 25	
固形分25%		水 540	
		固形分25%	
カプセル質量			
皮膜 15			
中間層 95			
核 5			
合計 115 (mg)			

30

40

【表 8】

検体	第1液(人工胃液)		第2液(人工腸液)	
	皮膜部	8分崩壊	皮膜部	12分崩壊
中間層	120分崩壊なし	中間層	12分崩壊	
核	120分崩壊なし	核	120分崩壊なし	
検体36	皮膜部	8分崩壊	皮膜部	8分崩壊
	中間層	9分崩壊	中間層	9分崩壊
	核	10分崩壊	核	15分崩壊

【0043】

表8に記載の検体35～36（本発明）は、いずれも高いレベルでの腸溶性を示した。

【要約】

【課題】ゼラチンをカプセル皮膜の主な基剤として利用することを前提とした上で、腸溶性の優れたカプセルの提供。

50

【解決手段】カプセル皮膜の基剤として、アルカリ処理ゼラチンとカラギナンを含有する。胃内（水性）環境では、プラス（+）に帯電したアルカリ処理ゼラチンに、マイナス（-）に帯電したカラギナンが共存することになり、ゼラチンのアミノ基（ $\text{NH}_4^+$ ）がカラギナンの硫酸基（ $\text{SO}_3^-$ ）と反応して不溶化する。一方、腸内（水性）環境では、マイナス（-）に帯電したアルカリ処理ゼラチンに、マイナス（-）に帯電したカラギナンが共存することになり、ゼラチンのアミノ基（ $\text{NH}_4^+$ ）はカラギナンの硫酸基（ $\text{SO}_3^-$ ）に対して反発するので、速やかに崩壊乃至溶解する。

【選択図】 なし

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 8/73 (2006.01) A 6 1 K 8/73

(72)発明者 鈴木 智也  
静岡県富士市厚原1468 三生医薬株式会社内

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第2011/048388(WO, A1)  
特開平07-145082(JP, A)  
特開平11-076369(JP, A)  
特開2000-125775(JP, A)  
国際公開第2013/100013(WO, A1)  
特開2009-196961(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K  
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)