

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5539621号
(P5539621)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int. Cl.		F 1
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/40	(2006.01)	A 6 1 K 47/40
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48

請求項の数 7 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2008-15730 (P2008-15730)	(73) 特許権者	396020279 三生医薬株式会社 静岡県静岡市清水区入江3丁目10番21号
(22) 出願日	平成20年1月28日(2008.1.28)	(74) 代理人	100098936 弁理士 吉川 晃司
(65) 公開番号	特開2009-173607 (P2009-173607A)	(74) 代理人	100098888 弁理士 吉川 明子
(43) 公開日	平成21年8月6日(2009.8.6)	(72) 発明者	近藤 隆 静岡県静岡市清水区入江3丁目10番21号 三生医薬株式会社内
審査請求日	平成22年8月30日(2010.8.30)	審査官	浅野 美奈

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カプセル剤皮組成物及びカプセル剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

膜基剤としての澱粉及び/または澱粉分解物と、イオタカラギーナンと、カップカラギーナンと、可塑剤を含有し、ゼラチン、緩衝剤を含有しないカプセル剤皮組成物であって、

澱粉は1.0%糊液を7.0で測定した粘度が2.0.0mP・s以下であり、

膜基剤1.0.0重量部に対して3.0重量部以下のイオタカラギーナンを含み、且つ、イオタカラギーナン1.0.0重量部に対して1重量部以上且つ1.0重量部未満のカップカラギーナンを含み、

イオタカラギーナンの全含有量のうち少なくとも一部はゲルプレス法により単離・精製・脱水して製造されたものであることを特徴とするカプセル剤皮組成物。

【請求項2】

イオタカラギーナンの全含有量のうち少なくとも1.0重量%以上はゲルプレス法により単離・精製・脱水して製造されたものであることを特徴とする請求項1に記載のカプセル剤皮組成物。

【請求項3】

膜基剤1.0.0重量部に対して1.5重量部以上のイオタカラギーナンを含むことを特徴とする請求項1または2に記載のカプセル剤皮組成物。

【請求項4】

澱粉分解物としてD.E.が5以下のものを用いることを特徴とする請求項1~3のい

10

20

ずれかに記載のカプセル剤皮組成物。

【請求項 5】

澱粉分解物として環状デキストリンを用いることを特徴とする請求項 4 に記載のカプセル剤皮組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のカプセル剤皮組成物を用いてカプセル化したことを特徴とするカプセル剤。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のカプセル剤皮組成物を用いてカプセル化したことを特徴とする軟カプセル剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、雑貨・食品・化粧品・医薬部外品・医薬品等の分野に用いられるカプセル剤の剤皮として用いられるカプセル剤皮組成物及び内容物を封入したカプセル剤、特に軟カプセル剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

軟カプセル剤の剤皮組成物には、軟カプセル剤の製造時には、皮膜溶液の適正な粘度・流動性及び着色耐性、湿潤皮膜の適正な強度、ヒートシール性、べとつきの無さ、乾燥のし易さ（＝乾燥時間の長短、製造コストに影響する）、保管時には、吸湿時のブロッキング耐性、乾燥時の割れ耐性（＝弾力性）、内容物の保護力（特にガスバリア性）、使用時には、摂取し易さ、例えば飲み込み易さやチュアブル性能（＝カプセル剤を噛んだ時のプチッと弾ける感じの食感や歯付きの無さ）に影響するソフトさや弾力性、所望のタイミング（例えば、摂取後の胃の中）での崩壊性、美的外観（例えば、透明性、艶感）等の性質が要求される。

20

これらの点を総合的に考慮して、ゼラチンに可塑剤を配合したものが軟カプセル剤皮組成物として主に使用されてきたが、最近では、上記要求に加えて、さらに、食品等に適用する場合には、宗教上の制限、狂牛病やアレルギーの問題、安全指向の高まりから、ゼラチン等の動物由来の原材料や食品添加物等の化学合成された物質の添加を極力減らしたいとの要求も出てきている。

30

【0003】

そこで、ゼラチンに代わって澱粉や澱粉分解物を使用することが模索されている。澱粉や澱粉分解物だけでは湿潤皮膜の強度等が不十分であることから、さらにカラギーナン類等を併用することが提案されている。

以下の特許文献 1 ~ 3 は、その一例である。

特許文献 1 では、デキストリンと、カップカラギーナンと、可塑剤とからなるカプセル剤皮組成物が開示されているが、このカプセル剤皮組成物の湿潤皮膜は強度やヒートシール性が低く、軟カプセル剤を製造する際に内容物を包封し難くなる傾向がある。また、べとつきがあり、湿潤カプセル剤同士のブロッキングが起こり易い。軟カプセル剤を製造し得た後も、そのカプセル剤は、吸湿時にはブロッキングが起こり易く、乾燥時にはソフトさ・弾力性に欠け摂取し難く、脆く割れ易い。さらに透明感や艶感も劣る。

40

特許文献 2 では、デキストリン類と、カラギーナン類とを含み、カラギーナン類としてカップカラギーナンとイオタカラギーナンとが所定の重量比で配合され、且つ、デキストリンに対してカラギーナン類が所定量配合されているカプセル剤皮組成物が開示されているが、このカプセル剤皮組成物も、上記した特許文献 1 と同様な傾向が見られる場合がある。

特許文献 3 では、改質澱粉と、イオタカラギーナンと、可塑剤と、緩衝剤とからなるカプセル剤皮組成物が開示されているが、このカプセル剤皮組成物には緩衝剤として化学合成された物質であるリン酸水素二ナトリウムが添加されている。また、皮膜溶液の調整時

50

に多量の加水を必要とするために、湿潤カプセルの乾燥に時間が掛かる。さらに、乾燥後のカプセルは、乾燥時には硬く脆く割れ易い傾向がある。

【0004】

【特許文献1】WO00/10538

【特許文献2】特開2005-176744号公報

【特許文献3】特表2003-504326号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

それ故、本発明は、上記課題を解決し、しかも比較的安価に消費者に提供できる、新規な処方₁₀のゼラチンフリーのカプセル剤皮組成物及び該カプセル剤皮組成物でカプセル化したカプセル剤、特に軟カプセル剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者は、前記課題の解決を目指し鋭意検討を重ねた結果、膜基剤を澱粉や澱粉分解物にしても、膜基剤に対して比較的₂₀多量のイオタカラギーナンを含ませ、さらに、イオタカラギーナンに対して所定バランス量のカッパカラギーナンを含ませることにより、従来のゼラチン系カプセル剤皮組成物に匹敵する諸特性を有するカプセル剤皮組成物を得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

上記知見に基づいて完成した発明を以下に記載する。

請求項1の発明は、膜基剤としての澱粉及び/または澱粉分解物と、イオタカラギーナンと、カッパカラギーナンと、可塑剤を含有し、ゼラチン、緩衝剤を含有しないカプセル剤皮組成物であって、澱粉は10%糊液を70で測定した粘度が200mP・s以下であり、膜基剤100重量部に対して30重量部以下のイオタカラギーナンを含み、且つ、イオタカラギーナン100重量部に対して1重量部以上且つ10重量部未満のカッパカラギーナンを含み、イオタカラギーナンの全含有量のうち少なくとも一部はゲルプレス法により単離・精製・脱水して製造されたものであることを特徴とするカプセル剤皮組成物である。

【0007】

請求項2の発明は、イオタカラギーナンの全含有量のうち少なくとも10重量%以上はゲルプレス法により単離・精製・脱水し製造されたものであることを特徴とする請求項1に記載のカプセル剤皮組成物である。₃₀

【0008】

請求項3の発明は、膜基剤100重量部に対して15重量部以上のイオタカラギーナンを含むことを特徴とする請求項1または2に記載のカプセル剤皮組成物である。

【0009】

請求項4の発明は、澱粉分解物としてD・E・が5以下のものを用いることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のカプセル剤皮組成物である。

請求項5の発明は、澱粉分解物として環状デキストリンを用いることを特徴とする請求項4に記載のカプセル剤皮組成物である。₄₀

【0010】

請求項6の発明は、請求項1～5のいずれかに記載のカプセル剤皮組成物を用いてカプセル化したことを特徴とするカプセル剤である。

請求項7の発明は、請求項1～5のいずれかに記載のカプセル剤皮組成物を用いてカプセル化したことを特徴とする軟カプセル剤である。

【発明の効果】

【0011】

本発明のカプセル剤組成物は従来のゼラチン系組成物に匹敵する諸特性を有するので、カプセル剤、特に軟カプセル剤の剤皮として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

先ず、カプセル剤組成物の処方について説明する。

(澱粉、澱粉分解物)

澱粉または澱粉分解物のいずれか一方でも両者を併用してもよいが、所定の糊液粘度以下の澱粉または所定の D . E . 以下の澱粉分解物のいずれか一方または両者を用いるのが好ましく、澱粉分解物としては環状デキストリンを用いるのがより好ましい。

以下、詳細に説明する。

【 0 0 1 3 】

先ず、本発明に用いる澱粉としては、特に限定されず、天然澱粉や種々の加工澱粉が挙げられる。

その中で、本発明に用いる天然澱粉としては、皮膜の透明性や艶感を重視するのであれば、馬鈴薯澱粉、タピオカ澱粉、もちとうもろこし澱粉、もち米澱粉、サゴ澱粉、甘藷澱粉、緑豆澱粉が適している。これらの澱粉の糊液を乾燥して得られるフィルムは比較的透明性、艶感が高いから、これらを用いるとカプセル皮膜の透明性、艶感も向上する。チュアブル性能を重視するのであれば、小麦澱粉、とうもろこし澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、緑豆澱粉が適している。これらの澱粉の糊液を乾燥して得られるフィルムは比較的べとつき難く、噛んだ時に歯に付き難く、また歯切れも良いから、これらを用いるとカプセル皮膜のチュアブル性能が向上する。

一方、加工澱粉としては、皮膜の透明性や艶感を重視するのであれば、アセチル化、ヒドロキシプロピル化、オクテニルコハク酸化、リン酸化の処理を施した澱粉が適している。これらの処理を施した澱粉の糊液を乾燥して得られるフィルムは、これらの処理を施していない澱粉と比較して透明性、艶感が高いから、これらを用いるとカプセル皮膜の透明性、艶感も向上する。チュアブル性能を重視するのであれば、架橋、湿熱処理を施した澱粉が適している。これらの処理を施した澱粉の糊液を乾燥して得られるフィルムは、これらの処理を施していない澱粉と比較してべとつき難く、噛んだ時に歯に付き難く、また歯切れも良いから、これらを用いるとカプセル皮膜のチュアブル性能が向上する。

馬鈴薯澱粉やタピオカ澱粉等にアセチル化やヒドロキシプロピル化等の処理を施した澱粉を用いれば、カプセル皮膜の透明性や艶感が非常に良好になるし、小麦澱粉やとうもろこし澱粉に架橋や湿熱処理を施した澱粉を用いれば、カプセル皮膜のチュアブル性能が高くなる。また、小麦澱粉やとうもろこし澱粉等にアセチル化やヒドロキシプロピル化等の処理を施した澱粉を用いれば、カプセル皮膜は透明性や艶感とチュアブル性能のバランスの取れたものとなる。

【 0 0 1 4 】

また、本発明に用いる澱粉としては、澱粉の 1 0 % 糊液を 7 0 で測定した粘度が 2 0 0 mP · s 以下であることが好ましく、5 0 mP · s 以下であることがより好ましい。さらには、2 5 mP · s 以下であることがより一層好ましい。

上記の粘度が 2 0 0 mP · s を超える値であると、皮膜溶液の粘度を適度な値に調整するために、多量の加水を必要とし、湿潤カプセルの乾燥に多くの時間を要することとなるからである。また、多量の加水を行うと、湿潤皮膜の強度、ヒートシール性が低下する傾向にあり、軟カプセル剤の製造が困難になる場合がある。これは、湿潤皮膜中でイオタ及び

カッパカラギーナンより成る骨格が疎になるためと考えられる。

一方、上記の粘度が 5 0 mP · s 以下であれば、加水量をより減らすことができるから、湿潤皮膜の強度をさらに高くでき、乾燥時間を一層短縮できる。また、2 5 mP · s 以下であれば、その効果はなお一層顕著である。

【 0 0 1 5 】

澱粉糊液の粘度の測定方法は下記の通りである。

2 0 0 m L 容のツールピーカーに、澱粉 2 0 g に精製水 1 8 0 g を加え、混合して、澱粉を十分に分散させた後、沸騰浴中で約 2 時間加熱する。その際、最初の 1 0 分間は 1 分おきに、その後はおよそ 3 0 分おきに攪拌する。シエアによる粘度低下を避けるために、攪拌にはアジテーター等は用いず、スパーテルやガラス棒やこれらに準ずるものを用いる

10

20

30

40

50

その後、加熱中の蒸発分の水を補うために、精製水で初期重量に調整し、70 で粘度測定する。粘度測定では、B型粘度計を用い、ローターNo. 2、ガードは使用せずに、60 rpmで1分間回転させた後の値を読み取る。

【0016】

本発明に用いる澱粉分解物としては、特に限定されず、乾式分解により製造された焙焼ソルブスターチ(Aソル)、白色デキストリン、黄色デキストリン、ブリティッシュガム等の焙焼デキストリンや、湿式分解により製造されたブドウ糖、水あめ、マルトデキストリン、デキストリン等が挙げられる。

また、本発明に用いる澱粉分解物としては、D.E. が5以下の澱粉分解物を用いることが好ましい。その理由は以下の通りである。D.E. が5を超えるものであると、初期段階では水の添加量を減らし固形分含量を高めても皮膜溶液の適度な粘度を維持できるので水の添加量を減らせる利点があるように思われるが、皮膜溶液をゲル化温度以上に保つ間に、経時的な劣化が起こり、得られる湿潤皮膜の強度、ヒートシール性が低くなり、べとつきが強くなる。また、得られる乾燥後のカプセルは、吸湿時にカプセル同士がブロッキングし易く、乾燥時にはカプセルが割れ易く、さらに、黄色～褐色に着色する傾向がある。

【0017】

ここで、D.E. (Dextrose Equivalent) とは、澱粉の分解度の指標であり、試料中の還元糖量をぶどう糖当量として、その試料中の固形分量で除して百分率で表した値であり、従って、純粋なぶどう糖であれば、D.E. は100となるし、全く分解のな

されていない澱粉であれば、D.E. は0である。具体的な測定法については、澱粉糖関連工業分析法(平成3年11月1日発行、全日本糖化工業会、日本糖化工業会澱粉糖技術部会編著、株式会社食品化学新聞社発売)に詳しく述べられている。

【0018】

さらに、本発明に用いる澱粉分解物としては、環状デキストリンが好ましい。澱粉分解物として環状デキストリンを用いることで、水の添加量を少なく保ちつつ、皮膜溶液の流動性を保つことができるので、湿潤皮膜の強度を高めることができ、また、湿潤カプセルの乾燥時間を一層短縮できる。

環状デキストリンの一例としては、分子内に環状構造を1つ持ち、環状部分に多数のグルカン鎖(16~100個程度のグルコース)が結合しており、平均重合度が2,000~3,000程度の還元末端を有さない高度分岐環状デキストリンが挙げられる。上記した高度分岐環状デキストリンを90重量%程度含む製品が江崎グリコ株式会社から商品名「クラスターデキストリン(CCD)(登録商標)」として販売されている。

【0019】

(カラギーナン類)

カラギーナンは硫酸基をもつガラクトサン的一种であり、紅藻類のスギノリやツノマタに存在していることが知られている。イオタカラギーナン、カッパカラギーナン、ラムダカラギーナンの3種類が知られており、構造やゲル化特性が異なることが報告されている。

本発明では、膜基剤100重量部に対してイオタカラギーナンを30重量部以下含み、且つ、イオタカラギーナン100重量部に対してカッパカラギーナンを1重量部以上且つ10重量部未満含有する。

【0020】

上記した配合条件下で、イオタカラギーナンとカッパカラギーナンとを含有させることで、湿潤皮膜には、内容物を包封する加工に耐えられるような適度の強度とヒートシール性を与えることができ、包装後のカプセルの乾燥時間も短縮できる。乾燥後のカプセルについては、適度な弾力性を有し、ブロッキングや割れも起こり難く、透明性が高く艶もある。

イオタカラギーナンは加熱下で低pHに晒されると分解し易く、その分解により、皮膜溶

10

20

30

40

50

液は着色し易くなり、湿潤皮膜は強度低下、ヒートシール性の低下、べたつきの発生、乾燥後のカプセルの吸湿時のブロッキング耐性の低下に繋がる

為、従来から、イオタカラギーナンを使用する際には、pHの低下を抑制するために緩衝剤が添加されてきた。

それに対して、本発明では、緩衝剤の添加を無くしても、イオタカラギーナンの分解は殆ど起こらない。これはイオタカラギーナンとカップカラギーナンの含有量バランスの取れた共存により、二重らせんの結晶領域と非晶領域とでなる適度な剛性の骨格が澱粉系皮膜中に比較的安定的に存在することで諸特性を改善しているものと考えられる。

なお、従来から、カップカラギーナンをカプセル剤皮組成物に含有させると湿潤皮膜の強度低下、ヒートシール性の低下を引き起こすことが指摘されてきた。しかし、これは、カップカラギーナンには、陽イオンと共存すると非常に硬く脆いゲルを形成する性質があり、且つ、pHの低下を抑制するために添加される緩衝剤に陽イオンが含まれるためと考えられる。本発明のカプセル剤皮組成物には緩衝剤は添加されないため、この問題は起こらない。

【0021】

現在では、カラギーナンは種類毎分別された精製品として市販されており、本発明ではそれらを使用することができる。また、イオタカラギーナンとカップカラギーナンとが混合されたものも市販されているが、重量比が分かれば、それらも使用できる。

【0022】

イオタカラギーナンを膜基剤100重量部に対して15重量部以上含むことが好ましい。

イオタカラギーナンの含有量が15重量部未満であると、膜基剤の含有量が相対的に多くなることでカラギーナン類の添加効果が減り、湿潤皮膜の強度やヒートシール性が若干劣り、べたつきが出てくるからである。また、吸湿時には乾燥カプセル同士でブロッキングが若干起こり易くなる。

【0023】

カラギーナンの製品を製造するには、原料の海藻を水洗し、粉碎、煮沸して抽出した後、濾過して、カラギーナンを単離・精製・脱水する。その後、乾燥、粉碎し、必要に応じて砂糖などを用いて標準化が行われ、カラギーナンの粉末製品が得られる。

カラギーナンの単離・精製・脱水の方法としては、現在、アルコール沈殿法かゲルプレス法により行われる場合が殆どである。

ゲルプレス法は、濾過済みの抽出液を冷却してカラギーナンをゲル化した後に加圧し脱水する方法である。必要に応じて冷却ゲル化する前に塩化カリウム等の金属塩が添加される場合もある。

アルコール沈殿法は、アルコールに濾過済みの抽出液を添加してカラギーナンを析出・沈殿させ回収する方法である。

【0024】

本発明では、イオタカラギーナンの一部または全部をゲルプレス法により単離・精製・脱水されたものを用いることが好ましい。

イオタカラギーナンの一部または全部としてゲルプレス法により単離・精製・脱水されたものを用いることにより、イオタカラギーナンの添加効果を実効性有るものとし、ヒートシール性の改善や乾燥カプセルの着色の阻止効果が得られる。さらには、イオタカラギーナンの10重量%以上をゲルプレス法によるものとする、湿潤皮膜の強度・べたつきを改善でき、乾燥カプセルの艶感も改善できる。用途によっては透明性や艶感が重要な特性になることから上記した改善効果は有用である。

アルコール沈殿法ではカラギーナンと共にアミノ酸やタンパク質や比較的低分子の糖質といった不純物も回収されてしまうのに対して、ゲルプレス法ではそれら不純物は一緒に回収され難いと考えられる。加熱下で、アミノ酸やタンパク質と低分子の糖質が共存するとメイラード反応が起こることが知られているが、この反応により、pHの低下も起こり、膜基剤である澱粉や澱粉分解物、イオタ及びカップカラギーナンも分子切断され、皮

10

20

30

40

50

膜溶液、湿潤皮膜、乾燥後のカプセルの品質は低下する傾向にある。

ゲルプレス法によるイオタカラギーナンを用いると、アミノ酸やタンパク質や比較的低分子の糖質といった不純物の混入量が少ないために、メーラード反応によるpHの低下も抑制され、上記の分子切断も抑えられたためと考えられる。

【0025】

(可塑剤)

可塑剤は、カプセル皮膜に適度な弾力性を付与するために含有する。可塑剤としては、特に限定されないが、従来から知られたグリセリン、ソルビトール、マルチトール、エチレングリコール等が挙げられる。可塑剤の種類によっては当てはまらない可能性はあるが、可塑剤の配合量は乾燥物基準として好ましくは10～60重量%である。

10

【0026】

(その他)

ガスバリア性を向上させるために、カラギーナン類の含有量以下のプルランを含有させてもよい。

プルランは黒酵母によって細胞外に産生されることが知られる水溶性の多糖類であり、これを少量配合することでガスバリア性を改善することができる。カプセル剤皮によっては内容物の酸化による変性を防止することが求められることから、用途に応じて適宜配合すればよい。

また、金属封鎖剤として、クエン酸、酒石酸、乳酸、リン酸、酢酸、グルコン酸、エチレンジアミン四酢酸、メタリン酸又はそれらの塩あるいはグリシンなどを配合できる。また、通常のゼラチンカプセルと同様、皮膜着色剤、矯味剤、甘味剤、保存剤、香料なども配合できる。

20

【0027】

(軟カプセル剤の製造方法)

従来からの軟カプセル剤の製造方法や製造装置をそのまま利用できるが、一例としてロータリーダイ式に適用した場合について説明する。

先ず、水にカプセル剤皮組成物成分を懸濁させた後、加温溶解して、皮膜溶液を得、ゲル化温度以上に保つ。次に、皮膜溶液を平滑な一般的に金属板上に展延、冷却、ゲル化させて湿潤皮膜を得る。2枚の湿潤皮膜が2つの回転する金型の接点で重なり垂直にポンプで一定量ずつ押し出されて落下した内容物を包み込み、圧着またはヒートシールされて打ち抜かれ、湿潤カプセルが得られる。その後、乾燥されて軟カプセル剤が得られる。

30

上記したロータリーダイ式だけでなく、二重ノズル法(シームレス法)も慣用されているが、いずれも、その詳細は、固形製剤の製造技術(1985年3月5日 初版 第1刷発行, 塩路 雄作著, 株式会社 シーエムシー出版)に記載されている。

【0028】

上記本発明のカプセル剤皮組成物を用いれば、ゼラチンや緩衝剤を用いなくても、従来のカプセル剤、特にゼラチン系軟カプセル剤に匹敵する諸特性を有する軟カプセル剤を比較的安価に製造することができる。

【実施例】

【0029】

以下、実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下の各表に記載の配合で、水に各成分を懸濁、90 以上で2時間加温溶解して、皮膜溶液を得た。続いて、皮膜溶液を平滑な金属板上に展延し、冷却、ゲル化させて湿潤皮膜(厚さ 0.7mm±0.1mm)を得た。さらに、中鎖脂肪酸トリグリセリドを内容物として、ロータリーダイ式カプセル充填機を用いてフットボール型の湿潤カプセルを得た。最後に、40±2、20%未満の湿度に設定した乾燥機内で湿潤カプセルを乾燥して軟カプセル剤を得た。

40

なお、水の量は、加温溶解時(即ち、皮膜溶液時)の粘度が30000±3000mP・s(B型粘度計, 90, ローターNo. 4, ガード使用, 12rpmで1分間回転させた後の値)となるように設定した。また、乾燥後のカプセル剤皮組成物の含水量は10±1

50

重量%に設定した。

こうして得られた、皮膜溶液、湿潤皮膜、湿潤カプセル、軟カプセル剤の状態や外観を評価した。

結果を、以下の各表に纏めて説明する。なお、各評価結果の欄に記載のコメントは各表にある試験区内での相対評価の結果であり、他の表内に記載されているコメントとの関連はない。また、各実施例や比較例毎に、軟カプセル剤100個を製造しており、コメントはそれらの総合的評価を記載したものである。

【0030】

【表1】

		単位:重量部							
		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1	比較例2
湿潤皮膜の配合	膜基剤(環状デキストリン)	100	100	100	100	100	100	100	100
	イオタカラギーン(ゲルプレス法)	5	10	14	20	25	30	35	40
	カッパカラギーン	0.25	0.50	0.70	1.00	1.25	1.50	1.75	2.00
	可塑剤(グリセリン)	32	33	34	36	38	39	41	43
	水	100	100	105	105	110	120	150	200
評価結果	湿潤皮膜の状態	包封は可能だが、湿潤皮膜の強度・ヒートシール性が若干低いべとつきが若干有る	包封は可能だが、湿潤皮膜の強度・ヒートシール性が若干低いべとつきが若干有る	包封は可能だが、湿潤皮膜の強度が若干弱いべとつきが若干有る	良好	良好	良好	良好	良好
	湿潤カプセルの乾燥時間(hr)	2	3	4	6	6	8	12	20
	カプセルの物性	吸湿時にカプセル同士のブロッキングが若干認められる	良好	良好	良好	良好	良好	硬く脆く割れやすい	硬く脆く割れやすい

カッパカラギーンの添加量は、イオタカラギーン 100重量部に対して5重量部とした。
可塑剤の添加量は、膜基剤、イオタカラギーン、カッパカラギーンの総量に対して30重量%とした。

【0031】

表1より、膜基剤100重量部に対するイオタカラギーンの含有量が30重量部を超えると、乾燥カプセルが硬く脆いものとなることが確認された。また、適度な流動性を得るために、皮膜溶液の調製時に多量の加水を必要とし、そのため、湿潤カプセルの乾燥に時間が掛かった。

一方、イオタカラギーンの含有量が15重量部未満であると、湿潤皮膜の強度やヒートシール性が若干劣り、皮膜で内容物を包封し難くなる場合があった。また、湿潤皮膜のべとつきが若干強くなり、乾燥後のカプセルについては、吸湿時に若干のブロッキングが認められた。

【0032】

10

20

30

【表 2】

		単位:重量部							
		実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
湿潤皮膚膜の配合	膜基剤(環状デキストリン)	100	100	100	100	100	100	100	100
	イオタカラギーナン(アルコール沈殿法)	20	19	18	17	16	14	10	0
	イオタカラギーナン(ゲルプレス法)	0	1	2	3	4	6	10	20
	ゲルプレス法によるイオタカラギーナンの割合(%)	0	5	10	15	20	30	50	100
	カッパカラギーナン	1	1	1	1	1	1	1	1
	可塑剤(グリセリン)	36	36	36	36	36	36	36	36
	水	105	105	105	105	105	105	105	105
評価結果	湿潤皮膚膜の状態	包封は可能だが、湿潤皮膚膜の強度・ヒートシール性が若干低いべとつきも若干有る	包封は可能だが、湿潤皮膚膜の強度が若干低いべとつきも若干有る	良好	良好	良好	良好	良好	良好
	カプセルの外観	着色があり、艶も劣る	若干の着色がある	良好	良好	良好	良好	良好	良好
	カプセルの物性	吸湿時にカプセル同士のブロッキングが若干認められる	吸湿時にカプセル同士のブロッキングが若干認められる	良好	良好	良好	良好	良好	良好

総イオタカラギーナンの添加量は、膜基剤 100重量部に対して20重量部とした。
 カッパカラギーナンの添加量は、総イオタカラギーナン 100重量部に対して5重量部とした。
 可塑剤の添加量は、膜基剤、イオタカラギーナン、カッパカラギーナンの総量に対して 30重量%とした。

【0033】

表 2 より、イオタカラギーナンの一部または全部としてゲルプレス法により単離・精製・脱水されたものを用いることにより、ヒートシール性を改善できることが確認された。

さらには、イオタカラギーナンの 10 重量%以上をゲルプレス法によるものとする、湿潤皮膚膜の強度、べとつきを改善でき、乾燥後のカプセルを透明化できる上に、吸湿時のブロッキング耐性も増すことが確認された。

【0034】

10

20

30

【表3】

単位:重量部

		比較例3	比較例4	比較例5	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20
湿潤皮膚膜の配合	膜基剤(環状デキストリン)	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	イオタカラギーナン(ゲルプレス法)	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	カッパカラギーナン	8	4	2	1	0.6	0.4	0.2	0.1	0
	イオタカラギーナン100重量部に対するカッパカラギーナンの割合(重量部)	40	20	10	5	3	2	1	0.5	0
	可塑剤(グリセリン)	38	37	37	36	36	36	36	36	36
水		110	110	110	105	105	105	105	105	105
評価結果	湿潤皮膚膜の状態	強度が弱い	強度が弱い	強度が若干弱い	良好	良好	良好	良好	強度が若干弱い	強度が若干弱い
	カプセルの外観	透明性と艶が劣る	透明性と艶が劣る	透明性と艶が劣る	良好	良好	良好	良好	良好	良好
	カプセルの物性	吸湿時にはカプセル同士のブロッキングが起こり易い 乾燥時には脆く割れ易い	吸湿時にはカプセル同士のブロッキングが起こり易い 乾燥時には脆く割れ易い	吸湿時にはカプセル同士のブロッキングが起こり易い 乾燥時には脆く割れ易い	良好	良好	良好	良好	良好	良好

イオタカラギーナンの添加量は、膜基剤 100重量部に対して20重量部とした。
可塑剤の添加量は、膜基剤、イオタカラギーナン、カッパカラギーナンの総量に対して 30重量%とした。

【0035】

表3より、イオタカラギーナン100重量部に対してカッパカラギーナンの含有量が10重量部以上となると、湿潤皮膚膜が弱く破れ易くなり、その湿潤皮膚膜で内容物を包封することが困難になることが確認された。また、たとえ内容物を包封でき、湿潤カプセルが得られたとしても、その乾燥後のカプセルは吸湿時にはカプセル同士のブロッキングが認められ、乾燥時にはカプセルが硬く脆くなったことが確認された。また、艶感も劣ることが確認された。

【0036】

10

20

【表4】

単位:重量部

		実施例21	実施例22	実施例23	実施例24	実施例25	実施例26
湿潤皮膜の配合	澱粉分解物 D.E.=19	100	0	0	0	0	0
	澱粉分解物 D.E.=11	0	100	0	0	0	0
	澱粉分解物 D.E.=5	0	0	100	0	0	0
	澱粉分解物 D.E.=2	0	0	0	100	0	0
	環状デキストリン D.E.=3	0	0	0	0	100	0
	環状デキストリン D.E.=1	0	0	0	0	0	100
	イオタカラギーン (ゲルプレス法)	20	20	20	20	20	20
	カッパカラギーン	1	1	1	1	1	1
	可塑剤(グリセリン)	36	36	36	36	36	36
水	100	105	110	130	105	110	
評価結果	湿潤皮膜の状態	包封は可能だが、湿潤皮膜の強度・ヒートシール性が若干低いべとつきも若干有る	包封は可能だが、湿潤皮膜の強度が若干低いべとつきも若干有る	良好	良好	良好	良好
	乾燥時間(hr)	4	6	8	12	6	8
	カプセルの外観	着色がある	若干の着色がある	良好	良好	良好	良好
	カプセルの物性	吸湿時には若干く割れ易い乾燥時には若干カプセル同士のブロッキングが起こり易い	吸湿時には若干く割れ易い乾燥時には若干カプセル同士のブロッキングが起こり易い	良好	良好	良好	良好

イオタカラギーンの添加量は、膜基剤 100重量部に対して20重量部とした。
 カッパカラギーンの添加量は、イオタカラギーン 100重量部に対して5重量部とした。
 可塑剤の添加量は、膜基剤、イオタカラギーン、カッパカラギーンの総量に対して 30重量%とした。

【0037】

表4より、膜基剤としてD.E.が5を超える澱粉分解物を用いると、湿潤皮膜については、強度、ヒートシール性が低下し、べとつきが発生して、湿潤カプセル同士のブロッキングが若干起こり易くなることが確認された。乾燥カプセルについては、吸湿時にカプセル同士のブロッキングが若干起こり易く、乾燥時にカプセルが若干割れ易くなる傾向が確認され、着色も認められた。着色の原因は、皮膜溶液をゲル化温度以上に保つ間に経時的に皮膜溶液が黄色～褐色に着色し易い為である。

また、環状デキストリンを用いると、加水量を比較的少なく保つことができ、乾燥時間も比較的短時間で終えることが出来た。

【0038】

10

20

30

【表5】

		単位:重量部						
		実施例27	実施例28	実施例29	実施例30	実施例31	実施例32	実施例33
湿潤皮膜の配合	澱粉(850mP・s)	100	0	0	0	0	0	0
	澱粉(390mP・s)	0	100	0	0	0	0	0
	澱粉(180mP・s)	0	0	100	0	0	0	0
	澱粉(75mP・s)	0	0	0	100	0	0	0
	澱粉(31mP・s)	0	0	0	0	100	0	0
	澱粉(11mP・s)	0	0	0	0	0	100	0
	澱粉(5mP・s)	0	0	0	0	0	0	100
	イオタカラギーナン(ゲルプレス法)	20	20	20	20	20	20	20
	カッパカラギーナン	1	1	1	1	1	1	1
	可塑剤(グリセリン)	36	36	36	36	36	36	36
水	350	200	150	130	110	105	100	
評価結果	湿潤皮膜の状態	包封は可能だが、湿潤皮膜の強度・ヒートシール性が若干低いべとつきも若干有る	包封は可能だが、湿潤皮膜の強度が若干低いべとつきも若干有る	良好	良好	良好(より強度が高い)	良好(特に強度が高い)	良好(特に強度が高い)
	乾燥時間(hr)	24	15	10	8	6	4	3

澱粉はヒドロキシプロピル化タピオカ澱粉を酸変性して用いた。
括弧内は澱粉の10%糊液を50℃で測定した粘度。
イオタカラギーナンの添加量は、膜基剤 100重量部に対して20重量部とした。
カッパカラギーナンの添加量は、イオタカラギーナン 100重量部に対して5重量部とした。
可塑剤の添加量は、膜基剤、イオタカラギーナン、カッパカラギーナンの総量に対して 30重量%とした。

【0039】

表5より、澱粉の10%糊液の70で測定した粘度が200mP・s以下であることが好ましいことが確認された。

上記の粘度が200mP・sを超える値であると、皮膜溶液の粘度を30000±3000mP・sに調整するために、多量の加水を必要とし、湿潤カプセルの乾燥に多くの時間を要することとなった。また、湿潤皮膜も強度、ヒートシール性が低くなる傾向にあった。一方、上記の粘度が50mP・s以下であれば、加水量をより減らすことができ、その結果、湿潤皮膜の強度はより高く、乾燥時間がさらに短縮できた。また、25mP・s以下であると、その効果は一層顕著であった。

【産業上の利用可能性】

【0040】

本発明のカプセル剤皮組成物を用いてカプセル剤、特に軟カプセル剤を製造すると、ゼラチンフリーでも、可能な限り化学合成した添加物を含まないカプセル剤皮組成物、透明性や艶感に優れるカプセル剤皮組成物、ソフトで弾力があり服用し易いカプセル剤、そして何よりも安価な新規なゼラチンフリーのカプセルが得られるので、社会の要請に合致する。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2005-176744(JP,A)
特表2005-529066(JP,A)
特表2007-524527(JP,A)
国際公開第03/043609(WO,A1)
特開昭62-149703(JP,A)
特開昭62-153301(JP,A)
特開2004-300120(JP,A)
特開2002-012560(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/36
A61K 9/48
A61K 47/40