

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4975903号  
(P4975903)

(45) 発行日 平成24年7月11日(2012.7.11)

(24) 登録日 平成24年4月20日(2012.4.20)

(51) Int. Cl.		F I
CO8L 3/04	(2006.01)	CO8L 3/04
A61K 9/48	(2006.01)	A61K 9/48
CO8K 3/00	(2006.01)	CO8K 3/00
CO8K 5/00	(2006.01)	CO8K 5/00
CO8K 5/053	(2006.01)	CO8K 5/053

請求項の数 20 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-572289 (P2000-572289)  
 (86) (22) 出願日 平成11年8月11日 (1999.8.11)  
 (65) 公表番号 特表2002-525412 (P2002-525412A)  
 (43) 公表日 平成14年8月13日 (2002.8.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/018139  
 (87) 国際公開番号 W02000/018835  
 (87) 国際公開日 平成12年4月6日 (2000.4.6)  
 審査請求日 平成18年8月10日 (2006.8.10)  
 (31) 優先権主張番号 98/12246  
 (32) 優先日 平成10年9月30日 (1998.9.30)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)  
 (31) 優先権主張番号 09/240, 504  
 (32) 優先日 平成11年1月29日 (1999.1.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503181266  
 ワーナー・ランバート カンパニー リミ  
 テッド ライアビリティー カンパニー  
 アメリカ合衆国 10017 ニューヨー  
 ク州 ニューヨーク市 イースト・フォー  
 ティーセカンド・ストリート 235  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100075225  
 弁理士 篠田 文雄  
 (72) 発明者 スコット, ロバート・アンソニー  
 ベルギー国、ペー9100 シントーニ  
 クラス、ブス 4、コーニン・エリサ  
 ベートブレイン 26

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 変性デンプン膜組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

変性デンプン、並びにカチオン及びヒドロコロイド又はヒドロコロイドの混合物からなる硬化系からなる医薬用カプセル製造用膜形成組成物であって、変性デンプンがヒドロキシプロピル化デンプン及びヒドロキシエチル化デンプンからなる群から選択され、硬化系のヒドロコロイドが、ゲランゴム又は -カラゲナンから選択される膜形成組成物。

【請求項 2】

硬化系が更に金属イオン封鎖剤を含む、請求項 1 記載の膜形成組成物。

【請求項 3】

硬化系のヒドロコロイドが多糖類から選択される、請求項 1 記載の膜形成組成物。

10

【請求項 4】

硬化系の金属イオン封鎖剤又は金属イオン封鎖剤の混合物が、エチレンジアミン四酢酸、酢酸、ホウ酸、クエン酸、エデト酸、グルコン酸、乳酸、リン酸、酒石酸又はそれらの塩、メタホスフェート、ジヒドロキシエチルグリシン、レシチン又は -シクロデキストリンから選択される、請求項 2 記載の膜形成組成物。

【請求項 5】

金属イオン封鎖剤又は金属イオン封鎖剤の混合物が、エチレンジアミン四酢酸もしくはその塩又はクエン酸もしくはその塩から選択される、請求項 4 記載の膜形成組成物。

【請求項 6】

組成物の重量に基づいて 0 ~ 40 % の範囲の可塑剤をさらに含む、請求項 1 記載の膜形

20

成組成物。

【請求項 7】

可塑剤又は可塑剤の混合物が、ポリエチレングリコール、グリセロール、ソルビトール、スクロース、コーンシロップ、フルクトース、ジオクチル - ナトリウムスルホスクシナート、トリエチルシトラート、トリブチルシトラート、1, 2 - プロピレングリコール、グリセロールのモノ -、ジ - もしくはトリアセタート又は天然ゴムから選択される、請求項 6 記載の膜形成組成物。

【請求項 8】

組成物の重量に基づいて 0 ~ 10 % の範囲の着色剤をさらに含む、請求項 1 記載の膜形成組成物。

10

【請求項 9】

着色剤又は着色剤の混合物が、アゾ -、キノフタロン -、トリフェニルメタン -、キサントン - 又はインジゴイド染料、鉄酸化物もしくは鉄水酸化物、二酸化チタン又は天然染料から選択される、請求項 8 記載の膜形成組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の組成物から製造される医薬用カプセル。

【請求項 11】

コーティングを有する、請求項 10 記載の医薬用カプセル。

【請求項 12】

コーティングが、セルロースアセタートフタラート、ポリビニルアセタートフタラート、メタクリル酸ゼラチン、ヒプロメロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシアルキルメチルセルロースフタラート又はそれらの混合物から選択される、請求項 11 記載の医薬用カプセル。

20

【請求項 13】

カプセルがハードカプセルであり、カプセル半部分が、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の組成物の一つ以上の層でシールされている、請求項 10 記載の医薬用カプセル。

【請求項 14】

カプセルがハードカプセルであり、液体融着法によりカプセル半部分がシールされている、請求項 10 記載の医薬用カプセル。

【請求項 15】

請求項 10 ~ 14 のいずれか 1 項記載の医薬用カプセルに封入されたカプレット。

30

【請求項 16】

医薬用カプセルを製造するための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の膜形成組成物の水性溶液。

【請求項 17】

変性デンプンをヒドロキシプロピル化デンプン及びヒドロキシエチル化デンプンからなる群から選択し、水性溶液がヒドロキシプロピル化デンプン又はヒドロキシエチル化デンプンを水性溶液の 10 ~ 60 重量%の量で含有し、ヒドロコロイドを水性溶液の 0.01 ~ 5 重量%の量で含有し、カチオンを水性溶液の 0.001 ~ 3 重量%の量で含有する、請求項 16 記載の水性溶液。

40

【請求項 18】

ヒドロキシプロピル化デンプン又はヒドロキシエチル化デンプンを水性溶液の 20 ~ 40 重量%の量で含有し、ヒドロコロイドを水性溶液の 0.03 ~ 1.0 重量%の量で含有し、カチオンを水性溶液の 0.01 ~ 1 重量%の量で含有する、請求項 17 記載の水性溶液。

【請求項 19】

金属イオン封鎖剤を水性溶液の 0.001 ~ 5 重量%の量で含む、請求項 17 記載の水性溶液。

【請求項 20】

浸漬成形法でハードカプセルを製造するための、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項記載

50

の水性溶液の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、薬学、獣医学、食品、化粧品又は他の製品、たとえば食品、アスピック又はゼリーを包むための膜、好ましくはブレドーズ製剤、たとえばソフト又はハードカプセルで使用するための変性デンプン、たとえばデンプンエーテル及び酸化デンプン、より具体的にはヒドロキシプロピル化デンプン（HPS）及びヒドロキシエチル化デンプン（HES）からの組成物に関する。本発明によって得られるハードカプセルは、ハードゼラチンカプセル（HGC）に類似している。

【0002】

本発明の第二の実施態様は、従来のハードゼラチンカプセルの製造に通常に使用される従来の浸漬成形法によってハードカプセルを製造するための変性デンプン組成物の使用である。

【0003】

薬カプセルを工業的に製造するためには、ゼラチンが、そのゲル化性、膜形成性及び界面活性のため、もっとも好ましい。浸漬成形法によるハードゼラチンカプセルの製造は、そのゲル化能力及び膜形成能力を最大限に利用する。そのようなカプセルは、成形ピンをゼラチンの高温溶液に浸漬し、ピンをゼラチン溶液から取り出し、ピンに付着したゼラチン溶液を冷却することによって硬化させ、そうして形成したシェルを乾燥させ、ピンからはぎ取ることによって製造される。浸漬後、成形ピン上の溶液の硬化が、カプセルシェルの均一な厚さを得るためにきわめて重要な工程である。

【0004】

ゼラチン以外の材料、特に変性セルロースでカプセルを製造する試みがなされてきた。工業的に成功した例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）でできたカプセルである。HPMCカプセルは、HGCを上回るいくつかの利点を示す。しかし、原料HPMCはゼラチンよりも有意に高価である。

【0005】

デンプンは、更新可能であり、生分解性であり、安価であるもう一つの豊富な天然多糖である。限られた膜形成能力及び不十分な機械的性質のため、この分野における成功は比較的限られている。ある独特な工業的例（US 4, 738, 724）は、射出成形によって製造されるデンプンカプセルであるが、そのようなカプセルは、はるかに大きなシェル厚さと、特殊な充填閉止装置を要する異なる形状とを有する。

【0006】

US 4, 026, 986は、浸漬成形法によるHPSカプセルの製造を記載している。しかし、HPS溶液の硬化能力の欠如により、浸漬時間が長く（20秒）、したがって、工業的方法には至らなかった。

【0007】

驚くべきことに、好ましくはヒドロコロイド、もっとも好ましくは多糖類からなる非常に少量の硬化系の添加が、適切な硬化能力をHPS又はHES溶液に与え、その結果、従来の処理条件下、ハードゼラチンカプセルの浸漬成形法によってハードHPS又はHESカプセルを製造することができる。

【0008】

したがって、本発明の目的は、薬学、獣医学、食品、化粧品又は他の製品、たとえば食品、アスピック又はゼリーを包むための膜、好ましくはブレドーズ製剤、たとえばソフト又はハードカプセルの容器に使用するためのHPS又はHESに基づく、水溶液中で十分な硬化能力を有するHPS又はHES組成物を提供することである。

【0009】

本発明の第一の目的は、種々の用途のために膜の機械的性質を改善及び調節するためのHPS又はHESに基づく組成物である。

【0010】

10

20

30

40

50

配合における可塑剤の添加がH P S又はH E S膜可撓性を劇的に改善しうることがわかった。可塑剤又は可塑剤の混合物は、ポリエチレングリコール、グリセロール、ソルビトール、スクロース、コーンシロップ、フルクトース、ジオクチル - ナトリウムスルホスクシネート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、1, 2 - プロピレングリコール、グリセロールのモノ -、ジ - もしくはトリアセテート又は天然ゴムから選択される。好ましいものは、グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、シトレート及びそれらの組み合わせである。可塑剤の量は最終用途に依存する。硬質膜配合物、たとえばハードカプセルの場合、可塑剤は、0 ~ 20%、好ましくは10 ~ 20%の量に含まれる。軟質膜配合物の場合、たとえばソフトカプセルの場合、高めの含有率20 ~ 30%が好ましい。

10

**【0011】**

また、H P S又はH E Sを他の水溶性ポリマー又は多糖類と合わせることにより、膜の機械的性質をさらに改善することが可能であることがわかった。好ましい例は、ペクチン、アルギン酸塩、ポリビニルアルコール及び高分子量ポリエチレングリコールである。

**【0012】**

本発明の第二の目的は、処理目的のためのH P S又はH E S溶液の十分な硬化能力の達成である。

**【0013】**

好ましくは多糖類に基づく硬化系のH P S又はH E S溶液への添加は、選択された処理（膜形成又は浸漬成形、たとえば従来の浸漬法によるハードH P S又はH E Sカプセルの製造）のための具体的な望まれるゲル化特性の適合を可能にする。浸漬成形法によるハードカプセルの製造の場合、浸漬後に成形ピン上に残る膜形成性H P S又はH E S溶液がピンを下って流れ落ちないようにすることがきわめて重要である。そうしなければ、得られる膜は、所望の均一な厚さを有しなくなる。

20

**【0014】**

本発明の組成物を用いると、従来のハードゼラチンカプセルの製造に使用されるものと同じ装置を用い、同じ範囲の処理条件でハードH P S又はH E Sカプセルを製造することができる。さらには、本発明の組成物から製造されたカプセルは、同じ寸法規格を有し、既存の充填機の使用を可能にし、充填処理のために特別で新規な装置を要しない。

**【0015】**

浸漬溶液中のH P S又はH E S濃度は、10 ~ 50重量%の範囲、好ましくは20 ~ 40重量%の範囲である。

30

**【0016】**

硬化系は、ヒドロコロイド又はヒドロコロイドの混合物からなり、さらに、カチオン及び/又は金属イオン封鎖剤を含むことができる。

**【0017】**

相乗性を生じさせる適当なヒドロコロイド又はその混合物は、天然の海藻、天然の種子ゴム、天然の植物滲出物、天然果実抽出物、生合成ゴム、ゼラチン、生合成加工デンプン又はセルロース材料から選択することができ、好ましいものは多糖類である。

**【0018】**

好ましい多糖類は、アルギン酸塩、寒天ゴム、グアーゴム、イナゴマメゴム、カラゲナン、タラゴム、アラビアゴム、ガッチゴム、カヤグランディフォリア (*Khaya grandifolia*) ゴム、トラガカントゴム、カラヤゴム、ペクチン、アラビアン (アラバン)、キサンタン、ゲラン、デンプン、コンニャクマンナン、ガラクトマンナン、フノラン及び他の細胞外多糖類である。好ましいものは細胞外多糖類である。

40

**【0019】**

好ましい細胞外多糖類は、キサンタン、アセタン、ゲラン、ウェラン、ラムサン、フルセラン、スクシノグリカン、スクレログリカン、シゾフィラン、タマリンドゴム、クルドラン、プルラン及びデキストランである。

**【0020】**

50

好ましいヒドロコロイドは、 $\beta$ -カラゲナン又はゲランゴム又はたとえばキサンタンとイナゴマメゴム又はキサンタンとコンニャクマンナンとの組み合わせである。

【0021】

前記硬化系のうち、 $\beta$ -カラゲナンとカチオンとの系及びゲランゴムとカチオンとの系が特に好ましい。これらは、低い濃度で高いゲル強度を生じさせ、HPSとの優れた適合性を有する。

【0022】

ヒドロコロイドの量は、HPS又はHES水性溶液中、好ましくは0.01~5重量%の範囲であり、特に好ましくは0.03~1.0重量%である。

【0023】

カチオンは、好ましくは、 $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Li^+$ 、 $NH_4^+$ 、 $Ca^{++}$ 又は $Mg^{++}$ から選択され、 $\beta$ -カラゲナンの場合、 $K^+$ 、 $NH_4^+$ 又は $Ca^{++}$ が好ましい。カチオンの量は、HPS又はHES水性溶液中、好ましくは3重量%未満、特に0.01~1重量%である。

【0024】

好ましい金属イオン封鎖剤は、エチレンジアミン四酢酸、酢酸、ホウ酸 (boric acid)、クエン酸、エデト酸、グルコン酸、乳酸、リン酸、酒石酸又はそれらの塩、メタホスフェート、ジヒドロキシエチルグリシン、レシチン又は $\beta$ -シクロデキストリン及びそれらの組み合わせである。特に好ましいものは、エチレンジアミン四酢酸もしくはその塩又はクエン酸もしくはその塩である。量は、好ましくは浸漬溶液の3重量%未満であり、特に0.01~1重量%である。

【0025】

本発明HPS又はHES組成物は、さらなる態様で、膜の重量に基づいて0~10%の範囲のさらなる薬学的又は食品的に許容しうる着色剤を含むことができる。着色剤は、アゾ、キノフタロン、トリフェニルメタン、キサンテン又はインジゴイド染料、鉄酸化物もしくはこの水酸化物、二酸化チタンもしくは天然染料又はそれらの混合物から選択することができる。例は、パテントブルーV、酸ブリリアントグリーンBS、レッド2G、アゾルピン、ボンソー4R、アマラント、D+Cレッド33、D+Cレッド22、D+Cレッド26、D+Cレッド28、D+Cイエロー10、イエロー2G、FD+Cイエロー5、FD+Cイエロー6、FD+Cレッド3、FD+Cレッド40、FD+Cブルー1、FD+Cブルー2、FD+Cグリーン3、ブリリアントブラックBN、カーボンブラック、酸化鉄ブラック、酸化鉄レッド、酸化鉄イエロー、二酸化チタン、リボフラビン、カロテン、アントシアニン、ウコン、コチニール抽出物、クロロフィリン、カンタキサンチン、カラメル又はベタニンである。

【0026】

本発明のHPS又はHESカプセルは、適当なコーティング剤、たとえばセルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸ゼラチン、ヒプロメロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシアルキルメチルセルロースフタレート又はそれらの混合物でコーティングして、たとえば腸溶解性を提供することができる。

【0027】

本発明のHPS又はHESカプセルは、たとえば農薬、種子、薬草、食品、染料、医薬品、着色料などのための単位剤形を提供するための容器の製造に使用することができる。

本発明のカプセルは、ソフト又はハードカプセルであり得る。ハードカプセルの場合、カプセル半部分が本発明の組成物の一つ以上の層でシールされるか、液体融着法によりカプセル半部分がシールされてもよい。

【0028】

本発明のHPS又はHESカプセルは、ゼラチンカプセルでは達成できない、充填物の放出が低温、たとえば室温で起こらなければならない場合に使用することができる。

【0029】

以下の例及び試験がHPS又はHESカプセル製造及び性質を実証する。

## 【 0 0 3 0 】

例 1：可塑剤 15% の H P S カプセルの製造

H P S 粉末 1.5 kg を - カラゲナン 2.5 g と混合した。攪拌中の脱イオン水 3.21 kg に、酢酸カリウム 0.5 g (溶液中 0.01 重量%) 及びグリセロール 2.65 g (溶液中 5.3% 及びカプセル中 15%) を加えたのち、前記混合物 (溶液中、H P S 30% 及びカラゲナン 0.5%) を添加した。H P S が十分に分散したのち、分散系を、ゆっくり攪拌しながら 90 まで加熱し、次いで、激しく攪拌しながら 10 分間保持して成分の良好な可溶化を保証した。

## 【 0 0 3 1 】

こうして調製した H P S 溶液を、ゆっくり攪拌しながら脱泡したのち、従来のハードゼラチンカプセル製造装置のパイロット機の浸漬皿に注加した。浸漬 H P S 溶液を 60 に維持しながら、従来の方法にしたがって、従来のハードゼラチンカプセルと同じ寸法規格でサイズ 0 の天然透明ハード H P S カプセルを製造した。

10

## 【 0 0 3 2 】

崩壊試験結果 ( U S P XXIII 1995 - < 7 0 1 > 崩壊性に準拠)

初期漏れ時間：2.1 秒

全崩壊時間：2.63 秒

## 【 0 0 3 3 】

例 2：P V A 10% 及び可塑剤 10% の H P S カプセルの製造

H P S 粉末 1.4 kg を - カラゲナン 1.0 g 及び P V A 1.75 g と混合した ( P V A は、4% 及び 2.0 で 3.3 cps の粘度を有する)。攪拌中の脱イオン水 3.21 kg に、酢酸カリウム 5 g (溶液中 0.10 重量%) 及びグリセロール 1.75 g (溶液中 3.5% 及びカプセル中 10%) を加えたのち、前記混合物 (溶液中、H P S 28%、カラゲナン 0.20% 及び P V A 3.5%) を添加した。H P S が十分に分散したのち、分散系を、ゆっくり攪拌しながら 90 まで加熱し、次いで、激しく攪拌しながら 30 分間保持して成分の良好な可溶化を保証した。

20

## 【 0 0 3 4 】

こうして調製した H P S 溶液を、ゆっくり攪拌しながら脱泡したのち、従来のハードゼラチンカプセル製造装置のパイロット機の浸漬皿に注加した。浸漬 H P S 溶液を 60 に維持しながら、従来の方法にしたがって、従来のハードゼラチンカプセルと同じ寸法規格でサイズ 0 の天然透明ハードカプセルを製造した。

30

## 【 0 0 3 5 】

崩壊試験結果

初期漏れ時間：5.1 秒

全崩壊時間：2.25 秒

## 【 0 0 3 6 】

例 3：可塑剤 10% の H E S カプセルの製造

H E S 粉末 1.30 kg をゲラン 4.00 g と混合した。攪拌中の脱イオン水 3.55 kg に、酢酸カリウム 5.00 g (溶液中 0.10 重量%)、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 2.00 g (0.04%) 及びグリセロール 1.45 g (溶液中 2.90% 及びカプセル中 10%) を加えたのち、前記混合物 (溶液中、H E S 26.0% 及びゲラン 0.08%) を添加した。H E S が十分に分散したのち、分散系を、ゆっくり攪拌しながら 98 まで加熱し、次いで、激しく攪拌しながら 10 分間保持して成分の良好な可溶化を保証した。

40

## 【 0 0 3 7 】

こうして調製した H P S 溶液を、ゆっくり攪拌しながら脱泡したのち、従来のハードゼラチンカプセル製造装置のパイロット機の浸漬皿に注加した。浸漬 H E S 溶液を 60 に維持しながら、従来の方法にしたがって、従来のハードゼラチンカプセルと同じ寸法規格でサイズ 0 の天然透明ハードカプセルを製造した。

## 【 0 0 3 8 】

50

崩壊試験結果

初期漏れ時間：28秒

全崩壊時間：443秒

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
C 0 8 L	5/00	(2006.01)	C 0 8 L 5/00
C 0 8 L	7/00	(2006.01)	C 0 8 L 7/00
C 0 8 L	71/02	(2006.01)	C 0 8 L 71/02

(72)発明者 カド, ドミニク  
フランス国、エフ - 6 8 2 8 0 アンドロシム、リュ・デュ・ジュラ 1 1

(72)発明者 エ, クシオンヴェイ  
フランス国、エフ - 6 8 2 8 0 アンドロシム、リュ・デュ・ジュラ 3

審査官 佐々木 秀次

(56)参考文献 国際公開第 9 3 / 0 2 5 1 9 3 ( W O , A 1 )  
米国特許第 0 4 0 2 6 9 8 6 ( U S , A )  
米国特許第 0 5 2 6 4 2 2 3 ( U S , A )  
特開平 0 3 - 0 7 6 8 9 7 ( J P , A )  
特開平 0 9 - 2 7 8 9 2 6 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C08L1/00-101/16  
C08K3/00-13/08