

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-187376**(P2005-187376A)**(43) 公開日 **平成17年7月14日(2005.7.14)**

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C O 7 6
A 6 1 J 3/07	A 6 1 J 3/07	D
A 6 1 K 47/38	A 6 1 J 3/07	F
	A 6 1 J 3/07	K
	A 6 1 K 47/38	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-429276 (P2003-429276)	(71) 出願人	000002060
(22) 出願日	平成15年12月25日 (2003.12.25)		信越化学工業株式会社
			東京都千代田区大手町二丁目6番1号
		(74) 代理人	100099623
			弁理士 奥山 尚一
		(74) 代理人	100096769
			弁理士 有原 幸一
		(74) 代理人	100107319
			弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文
		(72) 発明者	早川 和久
			新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の1 信越化学工業株式会社合成技術研究所内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 低置換度セルロースエーテル含有カプセル及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 崩壊性が良好で、内容物が持つ薬効を速やかに発現し得るカプセル及びその製造方法を提供する。

【解決手段】 低置換度セルロースエーテルの皮膜を含有するカプセルを提供する。また、低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液に、ハードカプセル成形用のピンを浸漬して低置換度セルロースエーテルで被覆されたピンを得る工程と、該被覆されたピンを、更に酸水溶液中に浸漬して、ピンの表面の低置換度セルロースをゲル化する工程と、表面をゲル化されたピンを水中に浸漬して洗浄する工程と、乾燥工程とを含む低置換度セルロースエーテル含有ハードカプセルの製造方法を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

低置換度セルロースエーテルの皮膜を含有することを特徴とするカプセル。

【請求項 2】

低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液に、ハードカプセル成形用のピンを浸漬して低置換度セルロースエーテルで被覆されたピンを得る工程と、

該被覆されたピンを、更に酸水溶液中に浸漬して、ピンの表面の低置換度セルロースをゲル化する工程と、

表面をゲル化されたピンを水中に浸漬して洗浄する工程と、

乾燥工程と

を含む低置換度セルロースエーテル含有ハードカプセルの製造方法。

10

【請求項 3】

低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液を基質上にキャストイングする工程と、

該基質と共にキャストイング部分を酸水溶液に浸漬して低置換度セルロースのゲルシートを成形する工程、

該ゲルシートを水中に浸漬して洗浄する工程と、

乾燥工程と、

乾燥によって得られたシートをゼラチンカプセル成形機のフィルム挿入部分に挿入して、成形する工程と

を含む低置換度セルロースエーテル含有ソフトカプセルの製造方法。

20

【請求項 4】

低置換度セルロースエーテルを水中に分散させた後、剪断力をかけて分散した水溶液を得る工程と、

該分散した水溶液にハードカプセル成形用のピンを浸漬して低置換度セルロースエーテルで被覆されたピンを得る工程と、

乾燥工程と

を含む低置換度セルロースエーテル含有ハードカプセルの製造方法。

【請求項 5】

低置換度セルロースエーテルを水中に分散して分散液を得る工程と、

該分散液に剪断力をかける工程と、

該剪断力をかけられた分散液をキャストイングしてシートを得る工程と、得られたシートを乾燥する工程と、

乾燥したシートをゼラチンカプセル成形機のフィルム挿入部分に挿入して成形する工程と

を含む低置換度セルロースエーテル含有ソフトカプセルの製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、食品、医薬品用に主として使用される低置換度セルロースエーテルを含む崩壊性の改善されたカプセル及びその製造方法に関するものである。

40

【背景技術】

【0002】

一般に、ハードカプセル又はソフトカプセルの皮膜は、ゼラチン、寒天、カラギーナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性皮膜剤成分より形成されている。そして、ハードカプセルは、例えばゼラチン水溶液を型回りに付着させて乾燥させることによって成形したハードカプセル皮膜内に内容物を充填することにより製造される。

一方、ソフトカプセルは、例えばゼラチンと水及び可塑剤からなる皮膜基剤をゲル化して得たソフトカプセル皮膜により、内容物を被包して製造される。

【0003】

しかし、上記した従来のカプセル用皮膜には下記の如き課題がある。

50

(1) 一般に成人病の予防等に効果があると言われているエイコサペントエン酸（以下、EPAと略称する。）やドコサヘキサエン酸（以下、DHAと略称する。）あるいは β -カロチン等、何れもその分子内に多くの二重結合を有することから、極めて酸化され易い物質である。しかも、これらの物質は特有の異味、異臭を有するために、一般の食品にそのままの形で配合することは出来ない。そこで、一般にソフトカプセルに封入した健康食品として用いられている。また、ソフトカプセルに封入した後、食品に添加する方法も公知である（特許文献1～4）。しかし、これらの方法では異味、異臭を覆うことは出来るが、内容物の酸化を完全に防止することはできず、経時的に過酸化物質価が上昇してしまい、中の内容物が黄変する問題があった。

【0004】

10

(2) 医薬品や健康食品に用いられるカプセルは、一般に摂取後、胃内での溶解性が良好で、内容物が持つ薬効を速やかに発現することが要求されるため、カプセルの溶解性を向上させることは、元来カプセルの重要な課題である。にもかかわらず現状では、水に溶解して崩壊することなく濃厚なゲル状層を形成しやすい水溶性の高分子がカプセル基剤として使用されている。

【0005】

【特許文献1】特開昭60-102138号公報

【特許文献2】特公昭60-66935号公報

【特許文献3】特開平2-203741号公報

【特許文献4】特開平5-65222号公報

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、上記事情に鑑みなされたものであり、崩壊性が良好で、内容物が持つ薬効を速やかに発現し得るカプセル及びその製造方法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】

【0007】

本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、水に溶解しないが膨潤し、アルカリ水溶液に溶解する低置換度セルロースエーテルの有する様々な性質に着目し、低置換度セルロースエーテルをカプセルの基剤として用いることにより、崩壊性が良好で、内容物が持つ薬効を速やかに発現し、薬剤の変性の少ないことを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

30

【0008】

従って、本発明は、以下の低置換度セルロースエーテル含有カプセル及びその製造方法を提供する。

本発明は、低置換度セルロースエーテルの皮膜を含有することを特徴とするカプセルを提供する。

また、本低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液に、ハードカプセル成形用のピンを浸漬して低置換度セルロースエーテルで被覆されたピンを得る工程と、該被覆されたピンを、更に酸水溶液中に浸漬して、ピンの表面の低置換度セルロースをゲル化する工程と、表面をゲル化されたピンを水中に浸漬して洗浄する工程と、乾燥工程とを含む低置換度セルロースエーテル含有ハードカプセルの製造方法を提供する。

40

本発明は、低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液をキャストイングしてシートを得る工程と、得られたシートを酸水溶液に浸漬して低置換度セルロースのゲルシートを成形する工程、該ゲルシートを水中に浸漬して洗浄する工程と、乾燥工程と、乾燥によって得られたシートをゼラチンソフトカプセル成形機のフィルム挿入部分に挿入して、成形する工程とを含む低置換度セルロースエーテル含有ソフトカプセルの製造方法を提供する。

さらに、本発明は、低置換度セルロースエーテルを水中に分散させた後、剪断力をかけて分散した水溶液を得る工程と、該分散した水溶液にハードカプセル成形用のピンを浸漬

50

して低置換度セルロースエーテルで被覆されたピンを得る工程と、乾燥工程とを含む低置換度セルロースエーテル含有ハードカプセルの製造方法を提供する。

本発明は、低置換度セルロースエーテルを水中に分散して分散液を得る工程と、該分散液に剪断力をかける工程と、該剪断力をかけられた分散液をキャストイングしてシートを得る工程と、得られたシートを乾燥する工程と、乾燥したシートをゼラチンソフトカプセル成形機のフィルム挿入部分に挿入して成形する工程とを含む低置換度セルロースエーテル含有ソフトカプセルの製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0009】

本発明の低置換度セルロースエーテル含有カプセルは、崩壊性が良好で、内容物が持つ薬効を速やかに発現することができ、かつ薬剤の変性の少ないため、カプセル剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明における低置換度セルロースエーテルは、水には不溶であるが、吸水して膨潤し、アルカリ水溶液には溶解する性質を持つ。典型的な例として、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられ、信越化学工業社よりL-HPCの商品名で現在市販されている。低置換度セルロースエーテルは、日本薬局方に収載され、特に医薬材料分野で錠剤に配合される崩壊剤として汎用されているものである。

【0011】

一般にセルロースは水に不溶であるが、セルロースを構成しているグルコース環の水酸基の水素原子をアルキル基やヒドロキシアルキル基で置換すると、その置換の程度によって水溶性を持つようになる。しかしながら、置換の程度が低いものは水への溶解性は見られず、膨潤し、アルカリ水溶液には溶解する性質をもつことが多い。多くの場合、低置換度セルロースエーテルの粉末は、水中に分散されると、その一部が膨潤した状態となる。

置換度が高くなると水溶性のものとなり、また逆にアルカリに溶解する性質を失う。従って、そのような水溶性セルロースエーテルを使用すると、本発明のゲル状物質を得ることはできない。

【0012】

本発明で使用されるセルロースエーテルは、低置換度セルロースエーテル、すなわち置換度は0.05～1.0であり、アルカリ水溶液に溶解する場合の置換度としては0.1～0.8のものをを用いる。具体的には以下の低置換度セルロースエーテルが挙げられる。

低置換度メチルセルロースはメトキシル基の置換度0.16～0.84を有し、低置換度ヒドロキシエチルセルロースはヒドロキシエトキシル基の置換度0.1～0.5を有し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースはヒドロキシプロポキシル基の置換度0.1～0.5を有し、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロースはメトキシル基の置換度0.1～0.5、とヒドロキシプロポキシル基の置換度0.1～0.5を有し、低置換度カルボキシメチルセルロース及びそのナトリウム塩はカルボキシメチル基の置換度0.1～0.8を有する。

低置換度セルロースエーテルの置換度は、日本薬局方に記載された方法で測定できる。

【0013】

低置換度セルロースエーテルの製造方法は公知であり、例えば特公昭57-53100号公報において説明されている。すなわち、出発原料であるシート状のパルプをアルカリ水溶液、例えば苛性ソーダに浸漬するか又はパルプを粉碎したものをそのままアルカリ水溶液と混合したり、パルプ粉末を有機溶剤中に分散させた後で、アルカリを加える等してアルカリセルロースが調製される。

次にアルカリセルロースを反応器に仕込み、プロピレンオキサイド、エチレンオキサイド等のエーテル化剤を添加した後、加熱して反応させるとセルロースエーテルとする。

反応終了後の粗セルロースエーテルを別のタンクに移し、アルカリを酸で中和して固形物を洗浄、乾燥、粉碎して粉末として最終製品とする。

10

20

30

40

50

或いは、反応直後の粗セルロースエーテルを水に完全溶解又は部分溶解させた後に中和し、析出する高分子を分取して洗浄、乾燥、粉碎する方法を取る場合もある。

【0014】

アルカリ溶解に使用する場合のアルカリは、苛性カリ、苛性ソーダ等が挙げられ、その濃度は使用するセルロースエーテルの置換基の種類と置換度により異なるので適宜決定するが、通常2～25質量%、特に3～15質量%が好ましい。典型的な例としては、置換度0.2の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは10質量%の苛性ソーダに溶解する。

なお、置換基の分布の違いにより、透明な溶液となる場合と完全に透明でない場合があり、後者の場合、明らかに粘性が上昇している時はこれを溶解しているものと見なす。

10

【0015】

使用する酸としては、塩酸、硫酸、酢酸等が挙げられ、濃度としては使用したアルカリ水溶液濃度に対して当量中和できる量が好ましい。

【0016】

上記低置換度セルロースエーテルを使った本発明の低置換度セルロースエーテル含有カプセルの製造方法としては、大きく下記の2つの方法が挙げられる。

1つ目は、低置換度セルロースエーテルをアルカリ水溶液に溶解させてハードカプセル成形用のピンを浸漬した後、ピンを引き上げて、酸水溶液中に浸漬することで、アルカリ水溶液と酸水溶液との反応で生じる塩を含有した状態の低置換度セルロースエーテルのゲル層がピンに被覆された状態にした後、水中にピンごとゲル層を浸漬して洗浄、乾燥して

20

ハードカプセル形成体を得る方法が挙げられる。低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液中の濃度は、ピンを浸漬して引き上げた際に溶液のダレが極力少なくなるような粘度が維持できる程度が好ましく、特に10～30質量%が好ましい。ハードカプセル成形用のピンは、特に限定されず、公知のものが使用できる。酸水溶液に浸漬することで、ピンの表面にある低置換度セルロースエーテルに含まれるアルカリ水溶液が中和されて中性となり、低置換度セルロースエーテルがゲル化し、ゲル層で被覆されたピンが形成される。このとき、中和によって生じる塩はゲル層に含まれるが、その後の洗浄により除去される。乾燥は、特に限定されず、公知の方法を用いることができる。低置換度セルロースエーテルを含有するカプセルの厚さは、低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液の濃度等により調整できるが、好ましくは、10～

30

【0017】

また、ソフトカプセルの製造方法としては、低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液を基質上にキャストした後、キャスト部分を酸水溶液に浸漬して塩を含まれた状態で低置換度セルロースのゲルシートを成形して、水中にこのゲル層シートを浸漬後、洗浄、乾燥して得られるシートを好ましくはゼラチンカプセル成形機のフィルム挿入部分に挿入して成形できる方法等がある。

ソフトカプセルの製造方法における、低置換度セルロースエーテルのアルカリ水溶液中の濃度は、キャストのし易さに依存し、好ましくは10～30質量%である。キャストは、ポリエチレンテレフタレートやポリプロピレン等の合成樹脂やガラス等の公知の基質に、塗布してドクターブレード等により塗布厚みを調整することにより行われ、シート状の低置換度セルロースエーテルを得る。ゲル層シートは、低置換度セルロースエーテルのシートの表面がゲル化したシートである。ゼラチンカプセル成形機は、特に限定されず公知のものを使用することができ、例えば三協社製ロータリー式ソフトカプセル試作機SSC-A3型等が挙げられる。ゼラチンカプセル成形機に挿入する前のシートの厚さは、好ましくは0.05～0.20μmであり、ゼラチンカプセル成形機で成形されて得られるシートの厚さは、好ましくは0.03～0.15mmである。

40

【0018】

洗浄後、ゲル化されたピンやゲルシートをグリセリン、プロピレングリール、エチレングリコール及びこれらの誘導体の可塑剤溶液又はこれらを含有する水溶液に含浸させ、可

50

塑剤をしみ込ませた後に乾燥すると、更に柔らかいハードカプセル及びソフトカプセルができる。可塑剤溶液ではなく、崩壊性を調整する目的で澱粉、ブルラン、キチン等を適量添加することも可能となる。好ましい可塑剤の量は10～30質量%であり、好ましい可塑剤溶液の濃度は10～50質量%である。

【0019】

もう一つの低置換度セルロースエーテル含有カプセルの製造方法としては、水に分散した低置換度セルロースエーテルを水に分散させ、剪断力をかけて得られるセルロースエーテル分散液にピンを浸漬した後、洗浄、乾燥してハードカプセル形成体を得る方法が挙げられる。

低置換度セルロースエーテルの分散液は、100質量部の水に対して好ましくは2～10質量部の低置換度セルロースエーテルを用いて調製できる。剪断力をかけることは、例えば、低置換度セルロースエーテル同士を衝突させたり衝突板に当てたりして、摩砕することで行われるが、これに限らず、湿式粉碎で分散できればいずれの方法でも適用される。ピンは、特に限定されず上述したものと同様なものが用いられ、浸漬することによりその表面が被覆される。乾燥も公知の方法を利用できる。低置換度セルロースエーテルを含有するカプセルの厚さは、好ましくは0.03～0.2mmに調整できるが、より好ましくは0.05～0.15mmである。

【0020】

また、ソフトカプセルの製造方法としては、同様に剪断力をかけて得られるセルロースエーテル分散液をキャストイング等によりシート状に成形し、乾燥し、好ましくはゼラチンカプセル成形機のフィルム挿入部分に挿入して成形できる方法等がある。

キャストイング、ゼラチンカプセル成形機は、上述と同様である。

【0021】

カプセル被膜に柔ソフト性をもたせるために、グリセリン、プロピレングリール、エチレングリコール及びこれらの誘導体類の可塑剤溶液又はこれらを含有する水溶液を摩砕して得られた分散液に添加したのも、同様にハード及びソフトカプセル成形に供することができる。また、ここで、可塑剤溶液ではなく崩壊性を調整する目的で澱粉、ブルラン、キチン等を適量添加することも可能となる。

【0022】

セルロースエーテル同士を衝突させたり、衝突板に当てたりして摩砕して得られるセルロースエーテル分散液を調製する装置としては、特に限定しないが、振動ボールミル、増幸産業社製のマスコロイダー、セレンディピター等コロイドミル、ホモミキサー、プロペラ式ホモジナイザー等が挙げられる。ホモジナイザーとしては、高圧をもってバルブの隙間から処理液を噴射して低置換度セルロースエーテルを衝突摩擦する三和機械社製ホモジナイザー、スギノマシン社製アルティマイザーシステム、みずほ工業社製マイクロフルイダイザー、ゴーリン社製高圧ホネジナイザー、超音波の振動を利用した超音波ホモジナイザー、日本精機製作所製超音波ホモジナイザー等の超音波の振動を利用した超音波ホモジナイザーが均一な分散系を調製する上で好ましく使用できる。また、これらの装置で繰り返し処理した分散液も使用できる。

【実施例】

【0023】

以下、実施例及び比較例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

実施例1、比較例1

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末（信越化学工業社製L-HPC、置換度0.2）10gを10質量%NaOH水溶液90gに溶解した。

カプセル成形用の内径5mmオス及びメスピンを浸漬した後、10質量%塩酸水溶液中に浸漬して、塩が含浸した低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのゲル層がピンに被覆された状態とした。水中にピンごとゲル層を浸漬して洗浄後、30℃にて乾燥してビタミンCを内包したハードカプセルを得た。常法で得られたゼラチンカプセルを製造して、各

10

20

30

40

50

6 カプセルずつ日本薬局方規定の崩壊試験を行った。

L-HPCより製造したソフトカプセルは1分以内で崩壊したが、ゼラチンカプセルは崩壊に3～5分要した。

また、各々のカプセルを40℃で1週間放置して、カプセル中のビタミンCの黄色度変化を観察したところ、明らかに本発明のカプセルの方が、ゼラチンカプセルより黄変色が少なかった。

【0024】

実施例2、比較例2

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末（信越化学工業社製L-HPC、置換度0.2）10gを10質量%NaOH水溶液90gに溶解した。

10

これをヒラノテクシード社製のテーブルコーターにて幅400mm長さ600mm厚み50μmのポリエチレンテフタレートシート上にキャストイングし、厚み15mmにブレードによってコートした。その後、ポリエチレンテフタレートシートごとキャストイング部分を12質量%の塩酸水溶液を入れたバット中に2分間浸漬した後、水道水を入れたバット中に3分間浸漬して洗浄し、10質量%グリセリン溶液に1分間浸漬した後、20℃にて24時間乾燥し、約150μmの厚みの乾燥シートを得た。このシートを打抜き法のロータリーダイ式製造方法により、オーバル5型（OVAL5型）の精製イワシ油を内包したソフトカプセルを製造した。同様の方法でゼラチンより得られたソフトカプセルを製造して、各6カプセルずつ日本薬局方規定の崩壊試験を行った。

L-HPCより製造したソフトカプセルは1分以内で崩壊したが、ゼラチンカプセルは崩壊に3～5分要した。

20

【0025】

実施例3、比較例3

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末（信越化学工業社製L-HPC、置換度0.2）100gを900gの水に分散した後、増幸産業社セレンディピターにて10回処理した分散液を調製した。カプセル成形用の内径5mmオス及びメスピンを浸漬した後、引き上げて30℃にて乾燥してビタミンCを内包したハードカプセル形成体を得た。常法で得られたゼラチンカプセルを製造して、各6カプセルずつ日本薬局方規定の崩壊試験を行った。

L-HPCより製造したソフトカプセルは1分以内で崩壊したが、ゼラチンカプセルは崩壊に3～5分要した。

30

また、各々のカプセルを40℃で1週間放置して、カプセル中のビタミンCの黄色度変化を観察したところ、明らかに本発明のカプセルの方が、ゼラチンカプセルより黄変色が少なかった。

【0026】

実施例4、比較例4

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース粉末（信越化学工業社製L-HPC、置換度0.2）100gを900gの水に分散した後、みずほ工業社のマイクロフルイダイザー110-EHにて17.2MPaの圧力で10回処理した。得られた分散液をヒラノテクシード社製のテーブルコーターにて幅400mm、長さ600mm、厚み50μmのポリエチレンテフタレートシート上にキャストイングし、厚み15mmにブレードによってコートした。その後、20℃にて24時間乾燥し、約150μm厚みの乾燥シートを得た。このシートを打抜き法のロータリーダイ式製造方法によりオーバル5型（OVAL5型）の精製イワシ油を内包したソフトカプセルを製造した。同様の方法でゼラチンより得たソフトカプセルを製造して、各6カプセルずつ日本薬局方規定の崩壊試験を行った。

40

L-HPCより製造したソフトカプセルは1分以内で崩壊したが、ゼラチンカプセルは崩壊に3～5分を要した。

フロントページの続き

(72)発明者 丸山 直亮

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島 2 8 番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所内

(72)発明者 深澤 美由紀

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島 2 8 番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所内

F ターム(参考) 4C076 AA54 AA56 BB01 CC24 EE24 EE32 EE32H FF06 GG11