



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120282802 A

(43) 申请公布日 2025. 07. 08

(21) 申请号 202380085146.8

(22) 申请日 2023.12.26

(30) 优先权数据

2022-210113 2022.12.27 JP

2023-084623 2023.05.23 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/046599 2023.12.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/143343 JA 2024.07.04

(71) 申请人 快力胶囊股份有限公司

地址 日本国奈良县

(72) 发明人 本田护

(74) 专利代理机构 北京汇思诚业知识产权代理有限公司 11444

专利代理师 张黎 王刚

(51) Int. Cl.

A61K 47/02 (2006.01)

A23L 5/00 (2006.01)

A61K 8/11 (2006.01)

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/20 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/60 (2006.01)

A61K 9/62 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

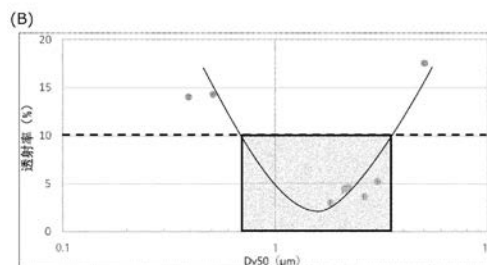
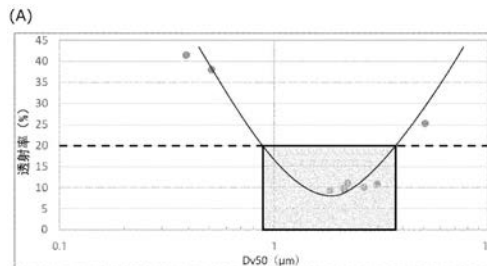
权利要求书1页 说明书16页 附图1页

(54) 发明名称

包含含有遮光剂的膜的硬胶囊、硬胶囊制备液以及硬胶囊的制备方法

(57) 摘要

本发明的一个课题在于提供一种使用碳酸钙的遮光性更高的硬胶囊膜。一种硬胶囊,其包含含有纤维素化合物和遮光剂的膜,所述遮光剂包含体积单位的中值粒径为 $0.7\mu\text{m} \sim 3.8\mu\text{m}$ 的碳酸钙,在将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%的情况下,所述膜中包含的遮光剂的含量为3质量%~20质量%。



1. 一种硬胶囊,其特征在于,包含膜,  
所述膜包含纤维素化合物和遮光剂,  
所述遮光剂包含体积单位的中值粒径为 $0.7\mu\text{m} \sim 3.8\mu\text{m}$ 的碳酸钙,  
在将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%的情况下,所述膜中包含的遮光剂的含量为3质量%~20质量%。
2. 根据权利要求1所述的硬胶囊,其中,所述纤维素化合物为羟丙基甲基纤维素。
3. 根据权利要求2所述的硬胶囊,其中,所述膜还包含(1)胶凝剂、或(2)胶凝剂和胶凝助剂。
4. 一种硬胶囊制备液,其特征在于,包含纤维素化合物、遮光剂和水性溶剂,  
所述遮光剂包含体积单位的中值粒径为 $0.7\mu\text{m} \sim 3.8\mu\text{m}$ 的碳酸钙,  
在将制备液的水性溶剂以外的成分合计设为100质量%的情况下,水性溶剂以外的膜成分合计中的遮光剂的含量为3质量%~20质量%。
5. 根据权利要求4所述的硬胶囊制备液,其中,所述纤维素化合物为羟丙基甲基纤维素。
6. 根据权利要求5所述的硬胶囊制备液,其中,所述硬胶囊制备液还包含(1)胶凝剂、或(2)胶凝剂和胶凝助剂。
7. 一种硬胶囊的制备方法,其特征在于,包括如下工序:  
使用权利要求4所述的硬胶囊制备液,通过冷胶凝法制备硬胶囊。

## 包含含有遮光剂的膜的硬胶囊、硬胶囊制备液以及硬胶囊的制备方法

### 技术领域

[0001] 本说明书中公开了包含含有遮光剂的膜的硬胶囊、硬胶囊制备液以及硬胶囊的制备方法。

### 背景技术

[0002] 在医药品、准医药品、食品和化妆品等中配合的成分中,存在对光不稳定的成分。作为防止该成分因光而劣化从而确保品质稳定性的方法,广泛使用利用具有遮光效果的膜组合物进行包覆的方法。

[0003] 作为遮光剂,通常使用氧化钛。但是,在作为医药品配合的成分中,存在因氧化钛而损害稳定性的成分、或者因紫外线而由氧化钛产生的自由基而促进成分分解的成分等,根据配合成分的不同,氧化钛是禁忌使用的。另外,近年来,氧化钛自身被指出致癌性。

[0004] 鉴于这样的状况,尝试了将氧化钛以外的成分作为遮光剂配合到医药品、准医药品、食品和化妆品用的胶囊中。

[0005] 例如,专利文献1中公开了含有水溶性金属化合物和水溶性纤维素衍生物的非透明膜组合物,所述水溶性金属化合物含有选自钠、钾、钙、镁、铝、锰、铁、钴、镍、铜、锶和钡中的至少1种金属。专利文献2中公开了所述胶囊形成组合物,其包含:选自明胶、多糖、加工淀粉、纤维素衍生物或合成聚合物中的膜形成剂;和以该胶囊形成配合物的干燥质量为基准为3~10质量%之间的量的碳酸钙形态的不透明剂。专利文献2中,使用沉淀性碳酸钙作为碳酸钙。专利文献3中公开了包含明胶和重质碳酸钙的胶囊壳。

[0006] 现有技术文献

专利文献

专利文献1:国际公开第2008-156027号

专利文献2:国际公开第2019-219693号

专利文献3:国际公开第2021-069590号

### 发明内容

[0007] 发明所要解决的技术问题

然而,如专利文献2中记载的那样,与使用氧化钛的情况相比,使用碳酸钙作为遮光剂的胶囊壳的遮光性并不高。

[0008] 本发明的一个课题在于提供一种使用碳酸钙的遮光性更高的硬胶囊膜。另外,一个课题在于提供使用了保持遮光性的同时还保持了膜强度的碳酸钙的硬胶囊膜。

[0009] 用于解决技术问题的技术方案

本发明的实施方式的一例如下。

[0010] 项1.

一种硬胶囊,其包含含有纤维素化合物和遮光剂的膜,

所述遮光剂包含体积单位的中值粒径为 $0.7\mu\text{m} \sim 3.8\mu\text{m}$ 的碳酸钙，  
在将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%的情况下，所述膜中包含的遮光剂的含量为3质量%~20质量%。

[0011] 项2.

根据项1所述的硬胶囊，其中，所述纤维素化合物为羟丙基甲基纤维素。

[0012] 项3.

根据项2所述的硬胶囊，其中，所述膜还包含(1)胶凝剂、或(2)胶凝剂和胶凝助剂。

[0013] 项4.

一种硬胶囊制备液，其包含纤维素化合物、遮光剂和水性溶剂，

所述遮光剂包含体积单位的中值粒径为 $0.7\mu\text{m} \sim 3.8\mu\text{m}$ 的碳酸钙，

在将制备液的水性溶剂以外的成分合计设为100质量%的情况下，水性溶剂以外的膜成分合计中的遮光剂的含量为3质量%~20质量%。

[0014] 项5.

根据项4所述的硬胶囊制备液，其中，所述纤维素化合物为羟丙基甲基纤维素。

[0015] 项6.

根据项5所述的硬胶囊制备液，其中，还包含(1)胶凝剂、或(2)胶凝剂和胶凝助剂。

[0016] 项7.

一种硬胶囊的制备方法，其包括如下工序：

使用项4所述的硬胶囊制备液，通过冷胶凝法制备硬胶囊。

[0017] 发明效果

能够提供遮光性更高的硬胶囊膜。

## 附图说明

[0018] 图1A是表示将测定光波长设为650nm时的透射率与Dv50的关系的图表。

[0019] 图1B是表示将测定光波长设为420nm时的透射率与Dv50的关系的图表。

## 具体实施方式

[0020] 1. 硬胶囊

硬胶囊包含含有纤维素化合物和遮光剂的膜。遮光剂包含中值粒径(Dv50)为 $0.7\mu\text{m} \sim 3.8\mu\text{m}$ 的碳酸钙。

[0021] 在本说明书中，“硬胶囊”是指一类胶囊，其是首先制备胶囊的膜，然后将内容物填充在所制备的胶囊膜中而成的。胶囊通常包含帽部分和主体部分，也称为硬胶囊或两件式胶囊。本发明的“硬胶囊”不包括：将内容物填充在两片膜之间并将膜彼此粘合而制造的软胶囊；将内容物与膜溶液一起滴加到凝固液中而制造的无缝胶囊；和通过基材的析出或乳液化将有效成分混入到内部而制备的微胶囊。

[0022] 作为硬胶囊中使用的纤维素化合物，可举出纤维素的羟基的氢原子被烷基或羟烷基中的至少1个基团取代而成的水溶性纤维素醚。在此，作为上述烷基或羟烷基中的“烷基”，可举出碳原子数1~6、优选为1~4的直链或分支状的低级烷基，具体可举出甲基、乙基、丁基和丙基。作为水溶性纤维素化合物，具体而言可举出：甲基纤维素等低级烷基纤维

素;羟乙基纤维素和羟丙基纤维素等羟基低级烷基纤维素;以及羟乙基甲基纤维素、羟乙基乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(在本说明书中,有时也称为羟丙甲纤维素(hypromellose)或者HPMC)等羟基低级烷基纤维素等。其中,羟丙基甲基纤维素在膜成型性和低水分下的机械强度优异的方面是最佳的纤维素化合物。

[0023] 用于硬胶囊的羟丙基甲基纤维素包括表1中所示的在日本药典中规定的羟丙甲纤维素(hypromellose)。

[0024] [表1]

取代度类型	甲氧基	羟丙氧基
1828	16.5—20.0	23.0—32.0
2208	19.0—24.0	4.0—12.0
2906	27.0—30.0	4.0—7.5
2910	28.0—30.0	7.0—12.0

[0025] 另外,羟丙基甲基纤维素包含在日本已被批准用作食品添加剂的具有以下分子量的羟丙甲纤维素(hypromellose)。

[0026] 〈分子量〉

未取代结构单元:162.14

取代结构单元:约180(取代度1.19)、约210(取代度2.37)

聚合物:约13000(n=约70)~约200000(n=约1000)。

[0027] 市售的羟丙基甲基纤维素的质均分子量(Mw)与数均分子量(Mn)之比(Mw/Mn)通常在1.5~4的范围。需要说明的是,在计算该比(Mw/Mn)时,质均分子量(Mw)和数均分子量(Mn)均可以通过凝胶色谱法(尺寸排阻色谱法)求出。凝胶色谱法的原理和方法没有限定,例如可以参照“USP30 The United States Pharmacopeia / NF25 The National Formulary”的“Chromatography”章的“Size-Exclusion Chromatography”项的记载。

[0028] 作为市售的羟丙基甲基纤维素,可举出信越化学公司的TC-5系列、SB-4系列(注册商标)、METOLOSE(注册商标)系列、LOTTE(原Samsung)精密化学公司的AnyCoat-C(注册商标)系列、DOW公司的METCEL(注册商标)系列。

[0029] 另外,作为本发明的对象的羟丙基甲基纤维素包含其2质量%水溶液的20°C±0.1°C下的粘度在3~50mPa·s的范围的羟丙基甲基纤维素。

[0030] 羟丙基甲基纤维素可以单独使用1种,也可以任意组合使用2种以上,可以使用“羟丙甲纤维素(hypromellose)粘度值”均为300~5000、优选300~1500的范围、更优选300~960的范围的羟丙基甲基纤维素。在此,“羟丙基甲基纤维素粘度值”是指用于胶囊膜的制造的羟丙基甲基纤维素的2质量%水溶液的20°C±0.1°C下的粘度(mPa·s)乘以其相对于羟丙基甲基纤维素总量100质量份的比例(质量份)而得到的值的总和。具体而言,在胶囊膜的制造中单独使用2质量%水溶液的粘度为6mPa·s的羟丙基甲基纤维素的情况下,“羟丙基甲基纤维素粘度值”以“6mPa·s×100质量份”计为600。另外,在胶囊膜的制造中组合使用2质量%水溶液的粘度为4mPa·s的羟丙基甲基纤维素30质量份和6mPa·s的羟丙甲纤维素(hypromellose)70质量份的情况下,“羟丙基甲基纤维素粘度值”以“4mPa·s×30质量份+6mPa·s×70质量份”计为540。

[0031] 一般而言,如果分子量低,则粘度值变低。另外,在分子量低、即粘度值低的情况

下,硬胶囊的溶解性变好,但另一方面,存在容易破裂的趋势。

[0032] 因此,通常面向重视溶解性的口服给药的医药品时,“羟丙基甲基纤维素粘度值”优选为300~960。另一方面,对于重视不易破裂性(日文:割れにくさ)的吸入制剂医药品和食品用途,粘度值优选为500~1500。

[0033] 硬胶囊膜中的纤维素化合物的含量为减去后述的胶凝剂、胶凝助剂、遮光剂、增塑剂、润滑剂、螯合剂、着色剂、遮光剂等纤维素化合物以外的膜成分的合计量后的余量。其中,纤维素化合物以外的膜成分不包括水分。

[0034] 纤维素化合物通过添加(1)胶凝剂、或(2)胶凝剂和胶凝助剂,能够促进膜形成时的胶凝化。

[0035] 作为胶凝剂,可例示卡拉胶、果胶和结冷胶等能够使硬胶囊制备液胶凝化的胶凝剂。它们可以单独使用1种,也可以任意地组合使用2种以上。上述胶凝剂中,卡拉胶的胶凝强度高,而且在与特定离子的共存下以少量的使用显示优异的胶凝性,因此是最佳的胶凝剂。需要说明的是,卡拉胶通常已知有 $\kappa$ -卡拉胶、 $\iota$ -卡拉胶和 $\lambda$ -卡拉胶这3种。在本发明中,可以优选使用具有较高硬度和胶凝能力的 $\kappa$ -卡拉胶和 $\iota$ -卡拉胶,更优选使用 $\kappa$ -卡拉胶。另外,果胶可以根据酯化度的不同而分类为LM果胶和HM果胶,结冷胶也可以根据酰化的有无而分类为酰化结冷胶(天然结冷胶)和脱酰化结冷胶,但在本发明中均可以不加以区别地使用。

[0036] 硬胶囊的膜中包含的胶凝剂的含量只要能够通过冷胶凝法成型硬胶囊的膜就没有限制。作为胶凝剂的含量,在将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%的情况下,可举出0.05~10质量%、优选0.1~9.5质量%、更优选0.2~9质量%、进一步优选0.3~8质量%。

[0037] 胶凝助剂可以根据使用的胶凝剂的种类进行选择。胶凝助剂具有促进胶凝剂的胶凝化的效果。或者,通过使直接作用于纤维素化合物的胶凝温度或浊点温度上下变动,有时也有助于促进胶凝化。作为在使用卡拉胶作为胶凝剂的情况下可以组合使用的胶凝助剂,对于 $\kappa$ -卡拉胶,可举出能够在水溶液中产生钠离子、钾离子、铵离子和钙离子中的1种或2种以上的化合物,例如氯化钠、氯化钾、磷酸钾、氯化铵、乙酸铵、氯化钙。优选能够在水溶液中产生钠离子、钾离子或钙离子的化合物。另外,对于 $\iota$ -卡拉胶,可举出能够在水中产生钙离子的化合物,例如氯化钙。另外,作为在使用结冷胶作为胶凝剂的情况下可以组合使用的胶凝助剂,可举出能够在水中产生钠离子、钾离子、钙离子和镁离子中的1种或2种以上的化合物,例如氯化钠、氯化钾、氯化钙和硫酸镁。此外,作为有机酸或其水溶性盐,也可以使用柠檬酸或柠檬酸钠。

[0038] 另外,在本发明中,作为遮光剂使用的碳酸钙也在硬胶囊制备液中产生少量钙离子,因此在使用结冷胶和/或 $\iota$ -卡拉胶作为胶凝剂的情况下,即使不加入胶凝助剂,也能够使硬胶囊制备液胶凝化。

[0039] 硬胶囊的膜中包含的胶凝助剂的含量可以根据胶凝剂的含量来设定。将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%时,胶凝助剂的含量可举出大于0且2.2质量%以下的范围,优选为0.1~2.1质量%,更优选为0.2~1.9质量%,进一步优选为0.3~1.6质量%。在使用结冷胶和/或 $\iota$ -卡拉胶作为胶凝剂的情况下,将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%时,胶凝助剂的含量可举出0以上且2.2质量%以下的范围,优选0.1~2.1质

量%,更优选0.2~1.9质量%,进一步优选0.3~1.6质量%。

[0040] 在使用羟丙基甲基纤维素作为纤维素化合物的情况下,作为并用的胶凝剂,可优选出卡拉胶,特别是κ-卡拉胶,另外,作为与其并用的胶凝助剂,可优选出氯化钾。

[0041] 遮光剂包含碳酸钙。碳酸钙有粉碎石灰岩而制造的碳酸钙和工业上制造的碳酸钙。粉碎石灰岩而制造的碳酸钙被称为重质碳酸钙。另外,工业上制造的碳酸钙被称为轻质碳酸钙、或者沉淀性碳酸钙或合成碳酸钙。

[0042] 硬胶囊膜可以使用任一种碳酸钙,但优选为重质碳酸钙。

[0043] 碳酸钙的粒径可以由中值粒径(中央径)表示。优选可以使用体积单位的中值粒径即Dv50。颗粒的中值粒径可以通过库尔特计数器、激光衍射散射法等求出。

[0044] 需要说明的是,激光衍射法和通过该方法得到的粒径、平均粒径、体积分率等的定义基于JIS Z 8825。

[0045] 碳酸钙的Dv50如图1A所示,在利用波长650nm的光测定膜厚为100μm的、相对于膜成分包含7质量%的碳酸钙的膜的透射率的情况下,在将透射率设为40%以下时,Dv50优选为0.5μm~7μm,在将透射率设为30%以下时,Dv50优选为0.6μm~5μm,在将透射率设为20%以下时,Dv50优选为0.9μm~3.8μm。如图1B所示,在利用波长420nm的光测定膜厚为100μm的、相对于膜成分包含7质量%的碳酸钙的膜的透射率的情况下,在将透射率设为20%以下时,Dv50优选为0.4μm~6μm,在将透射率设为10%以下时,Dv50优选为0.7μm~3.4μm。因此,碳酸钙的Dv50优选为0.7μm~3.8μm。在此,膜厚为100μm是指,膜的膜厚的实测值可以为100μm,也可以将膜的膜厚的实测值换算为100μm。透射率的定义后述。

[0046] 作为市售的重质碳酸钙,可以使用沉淀碳酸钙A(备北粉化工业,Dv50:2.16μm,\*名称为沉淀碳酸钙,但制造商展示为重质碳酸钙)、Aragen(CALFINE,Dv50:5.05μm)、Caltex5(丸尾Calcium,Dv50:1.82μm)、ACE-30(CALFINE,Dv50:1.89μm)、ACE-35(CALFINE,Dv50:2.04μm)、CALMIGEN A(备北粉化工业,Dv50:2.12μm)、NANOX 25A(丸尾Calcium,Dv50:3.02μm)、NANOX 30(丸尾Calcium,Dv50:2.21μm)、Calcy F(三共精粉,Dv50:2.44μm)、Kristone SS食品添加剂(CALFINE,Dv50:3.02μm)等。

[0047] 作为沉淀性碳酸钙,可以使用Carpin F(矢桥工业,Dv50:2.63μm)、CALESSEN I(白石工业,Dv50:0.39μm)、CAL·ACE-ST(丸尾Calcium,Dv50:0.51μm)等。

[0048] 上述Dv50的值为体积单位的中值粒径,表示基于JIS Z 8825中记载的激光衍射法的实测值。

[0049] 在将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%的情况下,硬胶囊的膜中的遮光剂的含量例如为3质量%~20质量%。优选为6质量%~20质量%。

[0050] 硬胶囊的膜可以根据需要包含增塑剂、润滑剂、螯合剂、着色剂、遮光剂、残留水分(也简称为水分)等作为硬胶囊的膜成分。

[0051] 作为增塑剂,只要是能够在医药品或食品组合物中使用的增塑剂就没有特别限制,例如可举出己二酸二辛酯、己二酸聚酯、环氧化大豆油、环氧六氢邻苯二甲酸二酯、高岭土、柠檬酸三乙酯、甘油、甘油脂肪酸酯、芝麻油、二甲基聚硅氧烷·二氧化硅混合物、D-山梨糖醇、中链脂肪酸甘油三酯、源自玉米淀粉的糖醇液、三乙酸甘油酯、浓甘油、蓖麻油、植物甾醇、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、邻苯二甲酸二丁酯、丁基邻苯二甲酰基甘醇酸丁酯、丙二醇、聚氧乙烯(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚山梨醇酯80、聚乙二醇1500、聚乙二

醇400、聚乙二醇4000、聚乙二醇600、聚乙二醇6000、肉豆蔻酸异丙酯、棉籽油·大豆油混合物、单硬脂酸甘油酯、亚油酸异丙酯等。需要说明的是,在使用增塑剂的情况下,将除了水分以外的硬胶囊的膜成分合计设为100质量%时,通常可举出15质量%以下的范围。可以优选以13质量%以下、更优选以11质量%以下、进一步优选以8质量%以下的范围添加。

[0052] 作为螯合剂,可举出乙二胺四乙酸、乙酸、硼酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、磷酸、酒石酸或它们的盐、偏磷酸盐、二羧乙基甘氨酸、卵磷脂、 $\beta$ -环糊精或它们的组合。

[0053] 作为润滑剂,只要能够用于医药品或食品组合物,就没有特别限制。例如可举出硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、巴西棕榈蜡、淀粉、蔗糖脂肪酸酯、轻质无水硅酸、聚乙二醇、滑石、氢化植物油等。

[0054] 作为着色剂、遮光剂,只要能够在医药品或食品组合物中使用,就没有特别限制。作为着色剂,例如可举出棕儿茶单宁酸粉末、姜黄提取物、甲紫、黄色氧化铁、黄色三氧化二铁、OPASPRAY K-1-24904、橘子香精、棕色氧化铁、炭黑、焦糖、胭脂红、胡萝卜素液、 $\beta$ -胡萝卜素、感光素201号、甘草提取物、金箔、山白竹提取物、黑色氧化铁、轻质无水硅酸、麒麟竭(Daemonorops draco (keketsu))、氧化锌、氧化钛、三氧化二铁、双偶氮黄、食用蓝色1号及其铝色淀、食用蓝色2号及其铝色淀、食用黄色4号及其铝色淀、食用黄色5号及其铝色淀、食用绿色3号及其铝色淀、食用红色2号及其铝色淀、食用红色3号及其铝色淀、食用红色102号及其铝色淀、食用红色104号及其铝色淀、食用红色105号及其铝色淀、食用红色106号及其铝色淀、氢氧化钠、滑石、叶绿素铜钠、叶绿素铜、无壳大麦绿茶提取物粉末、无壳大麦绿茶提取物、酚红、荧光素钠、d-冰片、孔雀绿、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、亚甲蓝、药用炭、核黄素丁酸酯、核黄素、绿茶粉末、磷酸锰铵、核黄素磷酸钠、玫瑰油、姜黄色素、叶绿素、胭脂红酸色素、食用红色40号及其铝色淀、水溶性安那妥、叶绿素铁钠、杜氏藻胡萝卜素、辣椒色素、胡萝卜胡萝卜素、降胭脂树素钾、降胭脂树素钠、棕榈油胡萝卜素、甜菜红、葡萄果皮色素、黑加仑色素、红曲色素、红花红色素、红花黄色素、万寿菊色素、核黄素磷酸钠、茜草色素、朱草色素、铝、甘薯胡萝卜素、虾色素、磷虾色素、橘子色素、可可色素、可可炭末色素、柿子色素、蟹色素、角豆树色素、鱼鳞箔、银、海州常山(Clerodendrum trichotomum)色素、栀子蓝色素、栀子红色素、栀子黄色素、薯蓣色素、叶绿酸、高粱色素、骨炭色素、竹色素、非洲酪脂果(Shea nut)色素、紫草根色素、紫檀色素、植物炭末色素、苏木色素、螺旋藻色素、洋葱色素、罗望子色素、玉米色素、番茄色素、花生色素、法夫酵母色素、美国山核桃色素、红曲黄色素、胭脂树末红、红球藻色素、紫薯色素、紫玉米色素、紫山药色素、油烟色素、紫胶色素、芦丁、槐树提取物、荞麦全草提取物、洋苏木树色素、红甘蓝色素、红米色素、红萝卜色素、红豆色素、甘茶提取物、乌贼墨色素、莺神乐色素、接骨木色素、橄榄茶、越橘色素、醋栗色素、蔓越莓色素、美莓色素、草莓色素、深甜樱桃色素、樱桃色素、糙莓(thimbleberry)色素、露莓色素、菠萝汁、越橘色素、葡萄果汁色素、黑加仑色素、黑莓色素、李子色素、蓝莓色素、浆果果汁、波森莓色素、欧洲越橘色素、桑椹色素、莫利洛黑樱桃色素、覆盆子色素、红加仑色素、柠檬果汁、洛根莓色素、小球藻粉末、可可、藏红花色素、紫苏色素、菊苣色素、紫菜色素、木槿色素、麦芽提取物、红辣椒粉末、红甜菜汁、胡萝卜汁等。

[0055] 作为遮光剂,例如可举出氧化钛、三氧化二铁、黄色三氧化二铁、黑色氧化铁、食用蓝色1号铝色淀、食用蓝色2号铝色淀、食用黄色4号铝色淀、食用黄色5号铝色淀、食用绿色3号铝色淀、食用红色2号铝色淀、食用红色3号铝色淀、食用红色102号铝色淀、食用红色104

号铝色淀、食用红色105号铝色淀、食用红色106号铝色淀、食用红色40号铝色淀。

[0056] 制备后的胶囊膜中通常优选包含几%的残留水分。通常,在30°C ~ 100°C的范围内对成型后的胶囊进行干燥处理时,稳定在与胶囊的固体分量及它们的组成对应的特定的饱和残留水分值。当然,在高温下进行干燥处理的情况下,稳定至饱和水分值为止的时间更短。残留水分也取决于胶囊保存期间的环境湿度,并几乎可逆地变化。即,在30 ~ 100°C下充分干燥处理后的饱和水分值进一步在一定温度、相对湿度下储存数天时,收敛至一定的值。在本发明中,使用在室温下43%的相对湿度下储存数天后的饱和水分值。

[0057] 为了维持不易破裂性,反而优选包含少量的残留水分。作为残留水分在室温、43%的相对湿度下的饱和水分值,相对于硬胶囊膜总质量,优选为至少1%以上、更优选为2%以上、进一步优选为3%以上。另一方面,残留水分过多时,在长期保存的情况下,有时与填充在内部的药物发生反应,因此优选为8%以下,更优选为6%以下。

[0058] 残留饱和水分量可以用干燥减量下的含水率表示,其测定可以如下进行。

[0059] 〈基于干燥减量法的胶囊膜中的含水率的测定方法〉

在干燥器中加入碳酸钾饱和水溶液,在恒湿状态的气氛中加入试样(硬胶囊或膜)并密闭,在25°C下调湿1周。需要说明的是,在碳酸钾饱和水溶液的存在下,可以制成相对湿度约为43%的气氛。测定调湿后的试样的质量(湿质量)后,接着将该试样在105°C加热干燥2小时,再次测定试样的质量(干燥质量)。根据干燥前的质量(湿质量)与干燥后的质量(干燥质量)的差,根据以下公式计算通过在105°C下加热干燥2小时而减少的水分量的比例(含水率)。

[0060] [数1]

$$\text{含水率}(\%) = \frac{(\text{试样的湿重量}) - (\text{试样的干燥重量})}{\text{试样的湿重量}} \times 100$$

[0061] 上述硬胶囊的膜具备遮光性。遮光性可以通过透射率来评价。透射率可以按照下述方法算出。

[0062] 〈遮光性的评价〉

在评价硬胶囊的透射性的情况下,使受试膜的厚度一致来进行比较是重要的。因此,例如,关于硬胶囊的透射性,使用与硬胶囊制备液的各成分组成为同一成分组成的制备液,通过流延法制备膜,使用该流延膜评价透射性。

[0063] 流延膜的制备方法如下所述。

[0064] 在通过冷胶凝法制备流延膜的情况下,在保持为室温的玻璃面上或PET膜上设置金属制的涂布器,浇注50 ~ 60°C左右的制备液并使其以一定速度移动,制备干燥后的膜厚为100 $\mu\text{m}$ 的均匀的湿膜。然后,在室温 ~ 30°C左右将湿膜干燥10小时左右,由此可以得到流延膜。

[0065] 在通过热胶凝法制备流延膜的情况下,在保持为60°C的玻璃面上或PET膜上设置金属制的涂布器,浇注室温的制备液并使其以一定速度移动,制备干燥后的膜厚为100 $\mu\text{m}$ 的均匀的湿膜。然后,在60°C左右使湿膜干燥1小时左右后,进一步在室温下进行10小时左右的干燥,由此可以得到流延膜。另外,为了得到100 $\mu\text{m}$ 的膜厚均匀的膜,可以适当分别使用间隙为0.4mm ~ 1.5mm的涂布器。

[0066] 遮光性的评价例如可以通过使用紫外可见分光光度计(例如,岛津制作所UV-

1850) 测定透过测定对象的透射光的强度,算出透射率来评价。透射率例如可以如下算出:将通过上述方法制备的流延膜切割成10mm×20mm的条状,以遮挡光路的方式垂直放置于紫外可见分光光度计的光路径上,照射波长650nm或420nm的光,测定透过流延膜的透射光的强度和未设置流延膜时的空白的透射光的强度,将透过流延膜的透射光的强度的值除以空白的透射光的强度的值,由此算出透射率。透射率与遮光性存在反比例的关系,透射率越低,遮光性越高。透射率也可以通过膜的膜厚来修正算出的值。修正透射率可以通过将膜的膜厚的理论值设为100 $\mu\text{m}$ ,将理论值除以膜的膜厚的实测值( $\mu\text{m}$ )而得到的值乘以将算出的透射率转换成吸光度而得到的值,再次转换成透射率而算出。

[0067] 上述硬胶囊的膜具备规定的强度。强度可以按照下述方法进行评价。

[0068] <强度的评价>

对于通过上述方法制备的流延膜,例如制作切割成5mm×75mm的哑铃形状(JISK-7161-2-1BA中规定)的哑铃状试验片。使用该哑铃状试验片,例如可以使用小型台式试验机(岛津制作所EZ-LX)进行拉伸试验。具体而言,将膜的两端固定在支架上(间隙长59mm),以拉伸速度50mm/min进行拉伸,取得膜的伸长率和在膜内产生的应力(拉伸应力)-伸长率(应变)曲线。由直至断裂点为止的拉伸应力-伸长率曲线的积分值,可以求出韧性(toughness、MJ/m<sup>3</sup>)作为不易破裂性的指标(文献:Aqueous Polymeric Coating For Pharmaceutical Dosage Forms, 4th edition, CRC Press,2017,Chapter 4)。

[0069] 上述强度优选在一般使用条件的环境下保持。因此,例如优选将制备并切割成哑铃形状的哑铃状试验片在25℃、相对湿度22%(使用乙酸钾饱和盐水溶液)的条件下调湿1周以上后,在与调湿条件相同的温湿度环境下实施拉伸试验,评价机械强度。

[0070] 作为不易破裂性的指标的韧性优选为2.0MJ/m<sup>3</sup>以上。在韧性低于0.6MJ/m<sup>3</sup>时,即使在一般处理中,膜也明显容易破裂。

[0071] 2.硬胶囊制备液

用于制备本方式的硬胶囊的硬胶囊制备液(以下,也简称为“制备液”)包含水性溶剂和上述1.中所述的膜成分。作为水性溶剂,优选为水、乙醇和它们的混合物,更优选为水。

[0072] 制备液中包含的上述膜成分的含量只要能够通过冷胶凝法成型硬胶囊的膜就没有限制,只要制备后的硬胶囊中的各成分的含量为上述硬胶囊中的含量就没有限制。即,在制备液中,将制备液的除了水性溶剂以外的成分合计设为100质量%时,制备后的硬胶囊中的各成分的含量只要为上述硬胶囊中的含量就没有限制。例如,作为制备液中的最终浓度,可举出下述浓度。需要说明的是,最终浓度是指最终完成的溶液中的浓度,即实际制备胶囊时使用的溶液中的浓度。

[0073] 关于纤维素化合物,为10~30质量%,优选为12~20质量%,更优选为14~18质量%;遮光剂为0.6~10质量%,优选为1~6质量%,更优选为2~4质量%。在包含基剂和硬质改善剂以外的成分的情况下,关于胶凝剂,可举出0.005~0.5质量%、优选为0.01~0.45质量%、更优选为0.015~0.4质量%。另外,在使用胶凝助剂的情况下,作为其浓度,可举出0.5质量%以下、0.02~0.5质量%、优选0.03~0.40质量%、更优选0.04~0.35质量%。在包含润滑剂、着色剂、遮光剂、螯合剂、香料等的情况下,其含量可以分别适当地设定在0.5重量%以下的范围内。

[0074] 该制备液中的水性溶剂以外的膜成分的总含量,在将制备液整体设为100质量%

时,可举出10~30质量%、优选12~25质量%、更优选14~20质量%的范围。

### [0075] 3.硬胶囊的制备方法

硬胶囊制备液(也称为浸渍液)的制备方法没有特别限制。例如可以没有限制地使用如下方法:在加热至约70~80°C左右的纯化水中根据需要溶解胶凝剂、胶凝助剂后,使水溶性纤维素化合物分散,将其冷却至期望的浸渍液的温度(通常为35~60°C、更优选为40~60°C),使水溶性纤维素化合物溶解,制备均匀的胶囊制备液(浸渍液)的方法;以及将水溶性纤维素化合物分散于约70~80°C左右的热水中,将其暂时冷却,使水溶性纤维素化合物溶解后,根据需要添加胶凝剂、胶凝助剂并溶解,再次加热,调整至30~50°C左右,制备均匀的胶囊制备液(浸渍液),调整至期望的浸渍液温度的方法等。进而,在后述的利用热胶凝化的成型方法中,可以使用如下方法:不加入胶凝剂和胶凝助剂,将水溶性纤维素化合物分散于约70~90°C左右的热水中,将其暂时冷却至室温附近或室温以下,使水溶性纤维素化合物溶解,制备硬胶囊。

[0076] 胶囊制备液的粘度没有特别限制。优选地,胶囊制备液的粘度能够在浸渍胶囊成型用销时采用的温度(浸渍液的温度)条件下(30~80°C,优选40~60°C),以胶囊制备液的粘度成为100~20000mPa·s,优选300~10000mPa·s的方式进行制备。通常,作为胶囊制备液的溶剂含量,可举出60~90质量%,优选70~85质量%。作为胶囊制备液的溶剂以外的硬胶囊的膜成分含量的合计,可举出10~40质量%,优选15~30质量%。

[0077] 本发明中规定的粘度是指,利用B型旋转粘度计,在粘度小于500mPa·s的情况下使用转子编号2,在粘度为500mPa·s以上且小于2000mPa·s的情况下使用转子编号3,在粘度为2000mPa·s以上的情况下使用转子编号4,在规定温度下以转速60rpm、测定时间1分钟的条件进行测定时的粘度。

[0078] 胶囊制备液中包含的各成分的浓度如后所述。

[0079] 硬胶囊的制备(成型)方法只要包括使用本发明涉及的胶囊制备液制备胶囊的工序,就没有特别限制。硬胶囊通常通过在溶解有胶囊膜物质的水溶液中浸渍作为胶囊的模板的模具销,提起时使附着的膜固化、干燥,从而得到所期望的胶囊形状和厚度(浸渍法)。具体而言,硬胶囊的制备方法通过如下工序制造:通过上述方法制备胶囊制备液,或通过购入胶囊制备液等进行准备的工序;以及将胶囊成型用销浸渍于该胶囊制备液后,将其提起,使附着于胶囊成型用销的溶液胶凝化,然后在20~80°C下干燥胶凝化的膜的制备工序。根据情况,也可以不经过胶凝化过程,而通过冷却引起的粘度增加和干燥进行成型。

[0080] 更具体而言,通过冷胶凝法制备的硬胶囊可以经过下述的成型工序来制备。

[0081] (1) 将胶囊成型用销浸渍于含有纤维素化合物(另外,根据需要的胶凝剂、胶凝助剂)的胶囊制备液(浸渍液)中的工序(浸渍工序)、

(2) 从胶囊制备液(浸渍液)中提起胶囊成型用销,使附着于该销的外表面的胶囊制备液胶凝化的工序(胶凝工序)、

(3) 将包覆形成于胶囊成型用销的外表面的胶凝胶囊膜(胶凝膜)干燥的工序(干燥工序)、

(4) 将干燥的胶囊膜(膜)从胶囊成型用销脱离的工序(脱离工序)。

[0082] 需要说明的是,也可以根据需要在上述(4)的工序后进行下述的加热工序。

[0083] (5) 在上述胶凝工序(2)后的干燥工序(3)的前后或同时、或者脱离工序(4)后,在

30 ~ 150°C下对胶凝胶囊膜(胶凝膜)进行加热处理的工序(加热工序)。

[0084] 需要说明的是,在使用未配合卡拉胶等胶凝剂的溶液作为胶囊制备液(浸渍液)的情况下,可以利用水溶性纤维素化合物本身在60°C以上的温度下胶凝化,使用加热至60°C以上的胶囊成型用销进行上述胶凝工序(2)(热胶凝法)。具体而言,在浸渍工序(1)中,在调整至25 ~ 50°C、优选35 ~ 45°C的一定温度的胶囊制备液(浸渍液)中,浸渍根据其液温加热至60 ~ 150°C、优选60 ~ 120°C、更优选70 ~ 90°C的胶囊成型用销,接着,在胶凝工序(2)中,从胶囊制备液(浸渍液)中提起胶囊成型用销,使附着于该销的外表面的胶囊基剂溶液胶凝化。

[0085] 另一方面,在使用配合有卡拉胶等胶凝剂的溶液作为胶囊制备液(浸渍液)的情况下,可以利用该溶液在50°C以下的温度下胶凝化,将胶囊制造机周边的温度通常设定为35°C以下,优选设定为30°C以下,优选设定为室温下,将附着于胶囊成型用销的外表面的胶囊制备液自然冷却,由此进行上述胶凝工序(2)(冷胶凝法)。具体而言,在浸渍工序(1)中,在调整为35 ~ 60°C、优选40 ~ 60°C的一定温度的胶囊制备液(浸渍液)中,浸渍根据其液温调整为10 ~ 30°C、优选13 ~ 28°C、更优选15 ~ 25°C的胶囊成型用销,接着,在胶凝工序(2)中,从胶囊制备液(浸渍液)中提起胶囊成型用销,使附着于该销的外表面的胶囊制备液胶凝化。

[0086] 干燥工序(3)可以在室温下进行。通常,可通过吹送室温的空气进行。脱离工序(4)通过将形成于胶囊成型用销表面的干燥胶囊膜从胶囊成型用销拔出来进行。

[0087] 作为任选工序的加热工序(5)可以在胶凝工序(2)后、即胶囊制备液胶凝化(固化)后进行。加热处理的时期只要在胶凝工序(2)后,则可以是任何阶段,可以是干燥工序(3)的前或后,或者加热和干燥同时进行。进而也可以在脱离工序(4)后。优选在胶凝工序(2)后,将胶凝胶囊膜供于室温下的干燥工序,在干燥或半干燥的阶段进行加热处理。加热温度只要为30 ~ 150°C的范围就没有特别限制,优选为40 ~ 100°C、更优选为50 ~ 80°C的范围。加热处理通常可以通过吹送30 ~ 150°C的空气来进行。

[0088] 这样制备的胶囊膜在被切断调整为规定的长度后,能够在将主体部分和帽部分嵌合为一对的状态或不嵌合的状态下作为硬胶囊而提供。

[0089] 硬胶囊的膜厚度通常为50 ~ 200 $\mu\text{m}$ 的范围。特别地,目前市售的胶囊中,胶囊的侧壁部分的厚度通常为70 ~ 150 $\mu\text{m}$ ,更优选为80 ~ 120 $\mu\text{m}$ 。作为硬胶囊的尺寸,有00号、0号、1号、2号、3号、4号、5号等,在本发明中可以使用任意尺寸的硬胶囊。需要说明的是,特别是不伴有胶凝化现象而仅依靠来自胶囊制备液的水分蒸发·干燥的固化方法也能够得到胶囊膜。

[0090] 4. 内容物向硬胶囊的填充及用途

将内容物填充到硬胶囊中的方法没有特别限制。

[0091] 内容物向硬胶囊内的填充可以使用日本特开2007-144014号公报、日本特开2000-226097号公报等中记载的公知的胶囊填充机、例如全自动胶囊填充机(型号名:LIQFILsuper80/150、快力胶囊股份有限公司制造)、胶囊填充·密封机(型号名:LIQFILsuperFS、快力胶囊股份有限公司制造)等来实施。

[0092] 在上述填充方法中,硬胶囊的临时结合、正式结合通过美国专利第3508678号说明书、美国专利第3823843号说明书、美国专利第4040536号说明书、美国专利第4822618号说

说明书、美国专利第5769267号说明书等所示的锁定机构来确保。为了稳定地维持如上所述的锁定机构,硬胶囊的强度也很重要。

[0093] 除了利用上述的基于帽与主体的嵌合(日文原文“すりあわせ”)的锁定机构之外,为了进行更可靠的密封来防止恶意的开封和异物混入,以及为了可靠地防止液体填充物的泄漏,也可以通过日本特开2005-187412号公报或日本特开2009-504630号公报记载的带式密封来密封嵌合部。

[0094] 本发明的硬胶囊的用途没有特别限制。优选可举出口服制剂和吸入制剂等。

[0095] 口服制剂优选在胃或肠中迅速溶解。为了在肠中溶解胶囊膜并在肠中释放药剂,也可以制成在胶囊膜表面附加了肠溶性基材的涂层的肠溶性胶囊。胶囊膜本身也可以全部或部分使用肠溶性基材制成肠溶性胶囊。肠溶性胶囊只要具有在胃中不溶解而在肠中溶解的性质就没有特别限制,例如是指pH1.2的稀盐酸溶液中(日本药典1液)中2小时以上几乎不溶解,在pH6.8的缓冲溶液(日本药典2液)中溶解的胶囊。

[0096] 另外,也可以从硬胶囊缓释药剂。在药剂缓慢溶出的情况下,可以在胶囊膜表面涂布缓释性膜。

[0097] 吸入制剂是预先在硬胶囊中密封一次给药量的药剂,装入到美国专利4069819、美国专利4210140、美国专利7669596、美国专利2010-0300440号公报等中公开的装置中。通过用小的销穿孔或者使胶囊断裂,能够以适当的流量吸入内部的药剂。

[0098] 硬胶囊剂的内容物没有特别限制,可以没有限制地举出人或动物的医药品、准医药品、化妆品和食品。

[0099] 内容物的形状也没有特别限制。例如,可以是液状物、胶状物、粉末状、颗粒状、片剂状、丸状或它们的混合形状(Hybrid状)。

[0100] 作为硬胶囊剂的内容物,在为医药品的情况下,例如可举出选自滋养强壮保健药、解热镇痛消炎药、精神药物、抗焦虑药、抗抑郁药、催眠镇静药、镇痉药、作用于中枢神经的药物、脑代谢改善剂、脑循环改善剂、抗癫痫剂、交感神经兴奋剂、胃肠药、抗酸剂、抗溃疡剂、镇咳祛痰剂、止吐剂、呼吸促进剂、支气管扩张剂、抗过敏药、牙科口腔用药、抗组胺剂、强心剂、抗心律失常剂、利尿药、降压剂、血管收缩药、冠状血管扩张剂、外周血管扩张药、抗高血脂剂、利胆剂、抗生素、化疗剂、糖尿病治疗药、抗骨质疏松剂、抗风湿药、骨骼肌松弛药、镇痉剂、激素剂、生物碱类麻醉药、磺胺剂、痛风治疗药、抗凝血剂、抗恶性肿瘤剂等中的1种或2种以上的药物成分。需要说明的是,这些药效成分没有特别限制,可广泛举出公知的药效成分,具体而言,作为例示,可举出W02006/070578号小册子的[0055]~[0060]段中记载的各成分。W02006/070578号作为参考引入本申请。

[0101] 另外,在为食品的情况下,例如可举出二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、 $\alpha$ -硫辛酸、蜂王浆、异黄酮、巴西蘑菇(agaricus)、金虎尾、芦荟、真芦荟(Aloe vera)、姜黄、左旋肉碱、寡糖、可可、儿茶素、辣椒素、洋甘菊、琼脂、生育酚、亚麻酸、木糖醇、壳聚糖、GABA、柠檬酸、小球藻、氨基葡萄糖、高丽人参、辅酶Q10、红糖、胶原蛋白、软骨素、多孔菌、角鲨烯、甜叶菊、神经酰胺、牛磺酸、皂甙、卵磷脂、糊精、鱼腥草、烟酸、纳豆菌、盐卤、乳酸菌、锯叶棕、蜂蜜、薏苡、日本杏提取物、泛酸、透明质酸、维生素A、维生素K、维生素C、维生素D、维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素B12、槲皮素、蛋白质、蜂胶、长蒴黄麻(mulukhiya)、叶酸、番茄红素、亚油酸、芦丁、灵芝等功能性成分等。但不仅限于此。

[0102] 实施例

以下示出实施例,更详细地说明本发明的实施方式。

[0103] 然而,本发明的解释不应限于这些实施例。

[0104] 1. 实验例1:使用膜状胶囊膜的透射率和强度的测定

在评价硬胶囊的透射率和强度的情况下,测定值根据胶囊膜的厚度、特别是压入金属压头的胶囊主体部分的膜厚度而变化。透射率和强度的评价中,使受试膜的厚度一致来进行比较是重要的。因此,依赖于硬胶囊的各成分组成的透射率和强度的评价中,代替通过浸渍法成型的硬胶囊,针对硬胶囊膜的每个成分组成,通过流延法制作与硬胶囊的各成分组成成为同一成分组成的膜,使用该膜进行透射率和强度的评价。以下,代替通过浸渍法成型的硬胶囊,制作与硬胶囊的各成分组成成为同一成分组成的膜并进行评价,但该膜的厚度的均匀性优异,评价的再现性优异,且良好地反映作为胶囊膜的透射率和强度。

[0105] 1-1. 硬胶囊制备液

将作为标准品、实施例及比较例的添加了碳酸钙而制备的各硬胶囊的组成示于表2-1和表2-2。对于HPMC,改变下述i、ii、iii所示的HPMC的混合比来制备果冻(jelly)。

[0106] i. 取代度类型2910、信越化学、粘度值6

ii. 取代度类型2910、LOTTE Fine Chemical、粘度值4.5

iii. 取代度类型2208、信越化学、粘度值4

粘度值530的HPMC以粘度值6:粘度值4.5:粘度值4为6:2:2的方式混合而制备。粘度值570的HPMC以粘度值6:粘度值4.5为8:2的方式混合而制备。

[0107] 作为重质碳酸钙,使用了沉淀碳酸钙A(备北粉化工业, Dv50:2.16 $\mu$ m)、Aragen(CALFINE, Dv50:5.05 $\mu$ m)、Caltex5(丸尾Calcium, Dv50:1.82 $\mu$ m)、ACE-35(CALFINE, Dv50:2.04 $\mu$ m)、CALMIGEN A(备北粉化工业, Dv50:2.12 $\mu$ m)、NANOX 25A(丸尾Calcium, Dv50:3.02 $\mu$ m)、NANOX 30(丸尾Calcium, Dv50:2.21 $\mu$ m)、Calcy F(三共精粉, Dv50:2.44 $\mu$ m)。

[0108] 作为沉淀性碳酸钙,使用了Carpin F(矢桥工业, Dv50:2.63 $\mu$ m)、CALESSEN I(白石工业, Dv50:0.39 $\mu$ m)、CAL·ACE-ST(丸尾Calcium, Dv50:0.51 $\mu$ m)。上述Dv50的值为体积单位的中值粒径,表示基于JIS Z 8825中记载的激光衍射法的实测值。

[0109] 在标准品中添加氧化钛作为遮光剂。

[0110] 通过冷胶凝法制备的硬胶囊的制备液按照以下方法制备。将卡拉胶和氯化钾加入到纯水中并搅拌分散,加热至80°C后,确认了材料的溶解。在将液温保持为80°C的状态下加入HPMC,使其分散,静置30分钟,通过真空脱泡除去气泡。接着,一边用Three-One Motor搅拌,一边降温至50°C~60°C,用Three-One Motor搅拌1小时后,加入碳酸钙,搅拌使碳酸钙充分均匀地分散,制备果冻状的胶囊制备液。碳酸钙事先制成11~22质量%的水分散液,使用均质机(IKA制造,使用发电机:S25N-25F)实施均匀化处理(9000rpm、15分钟)后加入。

[0111] 通过热胶凝法制备的硬胶囊的制备液按照以下方法制备。在将纯水升温至80°C后,加入HPMC,使其分散,静置30分钟,通过真空脱泡除去气泡。接着,一边用Three-One Motor搅拌,一边降温至室温,用Three-One Motor搅拌1小时后,加入碳酸钙,搅拌使碳酸钙充分均匀地分散,制备胶状的胶囊制备液。碳酸钙事先制成11~22质量%的水分散液,使用均质机(IKA制造,使用发电机:S25N-25F)实施均匀化处理(9000rpm、15分钟)后加入。

[0112] 1-2. 膜的形成方法

利用冷胶凝法的流延膜的制备如下进行。在保持为室温的玻璃面上或PET膜上设置金属制的涂布器,浇注50°C~60°C的胶囊制备液并使其以一定速度移动,制备100 $\mu$ m的均匀的膜。然后,在室温~30°C下干燥10小时左右。

[0113] 利用热胶凝法的流延膜的制备如下进行。在保持为60°C的玻璃面上或PET膜上设置金属制的涂布器,浇注室温的制备液并使其以一定速度移动,制备100 $\mu$ m的均匀的膜。然后,在60°C下干燥1小时后,在室温下进行10小时左右的干燥。为了得到均匀的100 $\mu$ m膜厚,可适当分别使用间隙为0.4mm~1.5mm的涂布器。制备的流延膜的膜厚为100 $\mu$ m $\pm$ 10 $\mu$ m以内。

#### [0114] 1-3.透射率的测定

遮光性的评价通过使用紫外可见分光光度计(岛津制作所UV-1850)评价透射率来进行。透射率通过样品膜测定时的透射光强度的值除以未设置样品膜的样品空白时的透射光强度的值来求出。将干燥后的流延膜切割成10mm $\times$ 20mm的条状,作为样品膜以遮挡紫外可见分光光度计的光路径的方式垂直放置,测定透射光的光强度,算出测定波长650nm、420nm下的透射率。

#### [0115] 1-4.强度的评价

对于通过上述方法制备的流延膜,切割成5mm $\times$ 75mm的哑铃形状(JISK-7161-2-1BA中规定),制成哑铃状试验片。将哑铃状试验片静置于具备饱和盐水溶液的玻璃干燥器内,将干燥器在25°C的恒温槽中保管一周以上,由此进行调湿。作为低湿度条件(25°C、22%RH),使用乙酸钠的饱和盐水溶液。

[0116] 使用如上所述在干燥器中调湿后的哑铃状试验片,在拉伸速度50mm/min、卡盘间距离59mm的条件下进行拉伸试验。装置使用岛津制作所制造的万能试验机EZ-LX。通过拉伸试验,评价试验片的伸长率和此时施加的试验力。分别求出试验力除以初始截面积得到的标称应力 $\sigma$ 和试验片的伸长率除以初始长度得到的标称应变。由得到的应力-应变曲线下部的面积求出膜的韧性(MJ/m<sup>3</sup>)。

[0117] 韧性的测定对各试验片进行8次,求出平均值和标准偏差(1SD)。

#### [0118] 2.结果

表2-1和表2-2中示出标准品、实施例和比较例的组成、420nm和650nm的透射率、将膜厚换算为100 $\mu$ m时的透射率、韧性、韧性的标准偏差。

[0119] [表2-1]

配方	种类	标准品	比较例1	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	比较例2	比较例3	实施例6	实施例7	实施例8	
														4mPa·s
羟丙甲纤维素 (将羟丙甲纤维素的 总量设为100时的 比例(重量份))	4mPa·s	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	4.5mPa·s	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	6mPa·s	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
HPMC	粘度值 mPa·s	530	530	530	530	530	530	530	530	530	530	530	530	
	HPMC (质量%)	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	
	κ-卡拉胶 (质量%)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0	
	氯化钾 (质量%)	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0	
硫酸钙 (质量%)	产品名	Dv50 (μm)	质量或沉淀性											
	制造商名	沉淀碳酸钙A	2.16	重质										
	备北粉化工业	Aragen	5.05	重质										
	CALFINE	Carpin F	2.63	沉淀	7								7	
	矢桥工业	Galtex5	1.82	重质		7								
	丸尾Calcium	ACE-35	2.04	重质									7	
	CALFINE	CALMIGEN A	2.12	重质		7								
	备北粉化工业	NANOX 25A	3.02	重质			7							
	丸尾Calcium	NANOX 30	2.21	重质				7						
	丸尾Calcium	CAESSEN I	0.39	沉淀					7					
	白石工业	CAL-ACE-ST	0.51	沉淀									7	
	丸尾Calcium	Cailey F	2.44	重质										
	三共精粉	氧化钛												
		420mm下的透射率 (%)	1.72	19.51	4.70	3.06	3.78	4.89	4.19	12.47	12.71	3.35	2.96	3.74
		650mm下的透射率 (%)	1.44	27.44	12.19	9.52	9.03	10.35	10.38	39.43	35.96	7.77	6.87	11.98
	420mm下的透射率 (换算为膜厚100 μm) (%)	1.15	17.58	3.60	2.95	4.29	5.16	4.59	14.03	14.28	4.43	3.96	3.74	
	650mm下的透射率 (换算为膜厚100 μm) (%)	0.95	25.27	10.15	9.30	9.91	10.82	11.09	41.56	38.10	9.59	8.57	11.98	
	韧性 (MJ/m <sup>3</sup> )	3.37	2.34	2.65	2.99	3.23	3.76	3.51	2.66	1.54	4.13	4.10	2.58	
	韧性标准偏差	1.07	0.30	0.86	0.85	0.54	0.19	0.40	0.31	0.23	0.62	0.84	0.63	
	膜厚 (μm)	91	94	92	99	104	102	103	106	105	109	109	100	

[0120] [表2-2]

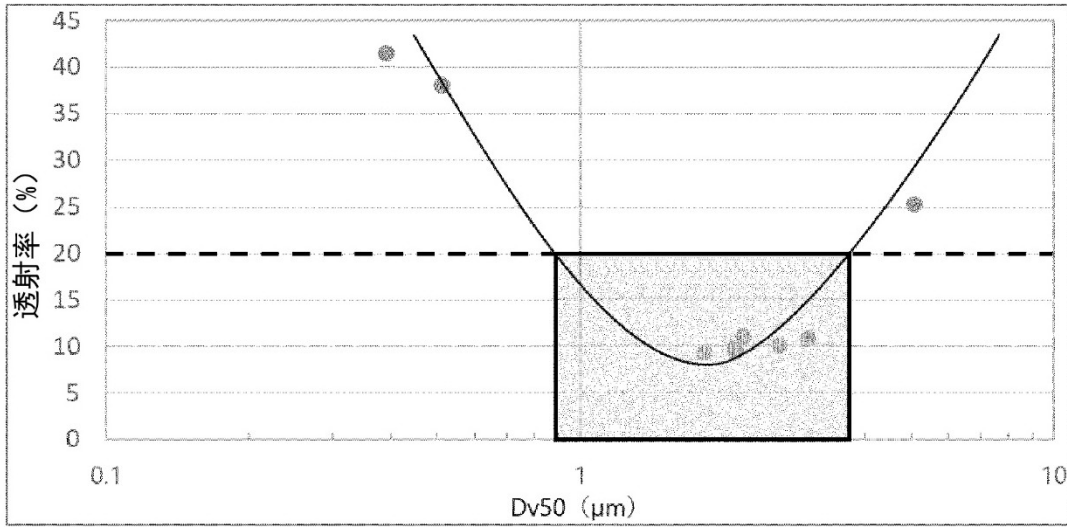
配方	种类	标准品	实施例9	实施例10	实施例11	实施例12	实施例13	实施例14	实施例15	实施例5	比较例6	比较例7	
羟丙甲纤维素 (将羟丙甲纤维素 总量设为100时的 比例(重量份))	4mPa·s	20	20	20									
	4.5mPa·s	20	20	100									
	6mPa·s	60	60		100	100				80	80	80	
	15mPa·s												
HPMC	粘度值 mPa·s	530	530	530	450	450	600	600	780	780	780	780	
	HPMC (质量%)	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	剩余部分	
	κ-卡拉胶 (质量%)	1.5	0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	
	氯化钾 (质量%)	0.44	0	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	
碳酸钙 (质量%)	制造商名	产品名	Dy510 (μm)	质量或沉淀性									
	备北粉化工业	沉淀碳酸钙A		2.16 重质									
	GALFINE	Aragen		5.05 重质									
	矢桥工业	Carpin F		2.63 沉淀									
	丸尾CaIcium	GalTex5		1.82 重质									
	GALFINE	ACE-35	7	2.04 重质			15	20	25				
	备北粉化工业	CALMIGEN A		2.12 重质		6.3	13.6			20	25	30	
	丸尾CaIcium	NANOX 25A		3.02 重质									
	丸尾CaIcium	NANOX 30		2.21 重质									
	白石工业	CALESSEN I		0.39 沉淀									
	丸尾CaIcium	CAL·ACE-ST		0.51 沉淀									
	三共精粉	Galoy F	7										
		氧化钛	2										
		420nm下的透射率 (%)	1.72	3.50	4.90	4.23	1.17	0.95	0.76	0.69	0.87	0.74	0.63
		650nm下的透射率 (%)	1.44	8.30	8.14	8.89	2.12	1.53	1.03	0.85	1.30	0.97	0.72
		420nm下的透射率 (换算为膜厚100 μm) (%)	1.15	3.16	5.19	4.78	1.33	1.18	1.09	0.95	0.75	0.74	0.43
	650nm下的透射率 (换算为膜厚100 μm) (%)	0.95	7.69	8.55	9.75	2.38	1.87	1.44	1.16	1.13	0.97	0.50	
	韧性 (MJ/m <sup>3</sup> )	3.37	2.61	4.27	3.37	2.44	3.57	2.12	1.38	2.27	1.83	1.10	
	韧性标准偏差	1.07	0.89	0.92	2.21	0.36	0.08	1.00	0.27	0.56	0.34	0.13	
	膜厚 (μm)	91	97	102	104	103	105	108	107	97	100	96	

[0121] 在比较例1~3中,测定光波长650nm的透射率超过20%,但在实施例1~15中低于20%。另外,在比较例1~3中,测定光波长420nm的透射率超过10%,但在实施例1~15中低于10%。比较例4~7中,透射率与实施例的膜为相同程度,但韧性低于2.0MJ/m<sup>3</sup>,膜的强度比实

施例的膜差。因此,认为碳酸钙的添加量优选小于25质量%。

[0122] 图1是表示将膜厚换算为 $100\mu\text{m}$ 时的透射率与Dv50的关系的图表。图1A是将测定光波长设为650nm时的图表。透射率为20%以下的是Dv50为 $0.9\sim 3.8\mu\text{m}$ 的范围。图1B是将测定光波长设为420nm时的图表。透射率为10%以下的是Dv50为 $0.7\sim 3.4\mu\text{m}$ 的范围。

(A)



(B)

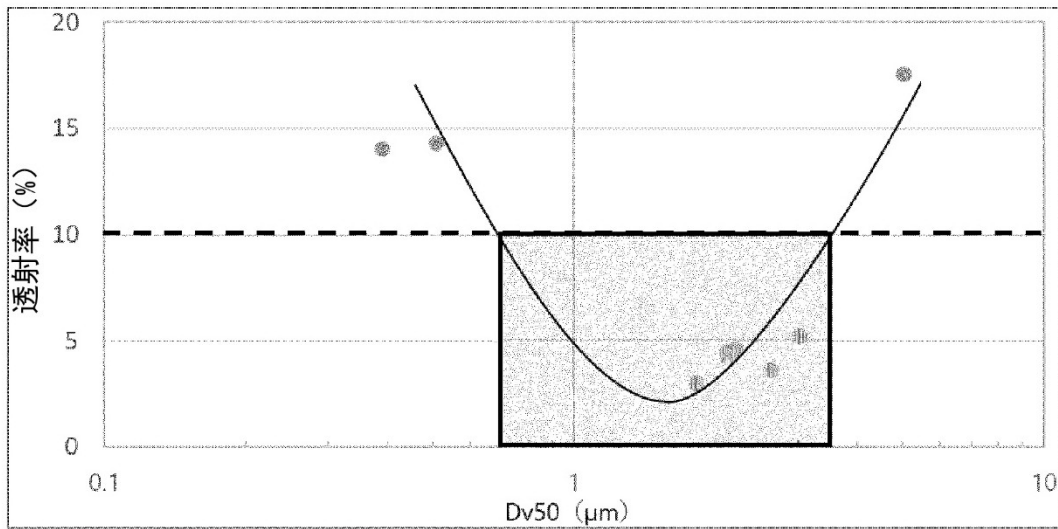


图1