

明 細 書

発明の名称：ゼラチンカプセル剤

技術分野

[0001] 本発明は、崩壊遅延を抑制したゼラチンカプセル剤に関する。

背景技術

[0002] ゼラチンを皮膜とするカプセル剤は、人体に無害である、体内で速やかに溶解される等の利点を有するため、特に食品分野においては最も汎用されている剤型である。しかし、ゼラチンは、熱変性による不溶化、酸化によるゼラチン分子の架橋構造の形成等により崩壊遅延を招くという問題点があった。中でも、充填内容物にDHA、EPA等の不飽和脂肪酸や、不飽和脂肪酸残基を有する油脂で構成される油成分、ビタミン類、ポリフェノール等が含まれる場合、皮膜部ゼラチン分子と充填内容物との相互作用により経時的にゼラチン皮膜の不溶化が生じ、製剤の崩壊が顕著に遅延されるという問題点があった。このような崩壊遅延が生じると、薬物のバイオアベイラビリティーが低下するため、期待される効果が十分に得られない。

[0003] 崩壊遅延防止法としては、例えば、ゼラチン皮膜に、アミノ酸を配合する方法（特許文献1）、クエン酸を配合する方法（特許文献2）、イノシトール6リン酸（フィチン酸）を配合する方法（特許文献3）、酒石酸を配合する方法（特許文献4）等が報告されている。

しかし、これらの方法による崩壊遅延防止効果は必ずしも十分であるとは云えず、また有機酸の添加によって、粘度低下による皮膜の強度低下が生じ、外観への影響等の問題が生じることも懸念されていた。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特公昭57-30088号公報

特許文献2：特開昭59-39834号公報

特許文献3：特開2006-328044号公報

特許文献4：特許5829607号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、崩壊遅延を抑制したゼラチンカプセル剤を提供することに関する。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、斯かる状況に鑑み検討したところ、ゼラチンを含むカプセル皮膜中にリンゴ酸又はその塩を存在させることにより、粘度の著しい低下を起こすことなく、皮膜の水に対する溶解性低下を効果的に抑制できることを見出した。

[0007] すなわち、本発明は、以下の1)～6)に係るものである。

1) ゼラチンを基材とし、リンゴ酸又はその塩を含有するカプセル皮膜を有する、カプセル剤。

2) 皮膜中のリンゴ酸又はその塩の含有量が、ゼラチン100質量部に対して、0.5～12質量部である1)に記載のカプセル剤。

3) 軟カプセル剤である、1)又は2)に記載のカプセル剤。

4) a) 不飽和脂肪酸、b) 不飽和脂肪酸を構成脂肪酸として含有する油脂、c) ビタミン類、d) ポリフェノール類、e) 前記a)～d)のいずれか1種以上を含有する天然素材、f) キノコ類、g) 発酵エキス、h) 香料、i) ミネラル類、j) アミノ酸、k) タンパク質又はペプチド、及びl) 微生物又はその代謝物、から選ばれる1種以上を内包してなる、1)～3)のいずれかに記載のカプセル剤。

5) ゼラチン、リンゴ酸又はその塩、及び可塑剤を含有するカプセル皮膜組成物。

6) ゼラチンを基材とするカプセル剤において、リンゴ酸又はその塩をカプセル皮膜に配合する、該カプセル剤の崩壊遅延抑制方法。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、体内での崩壊遅延が抑制され、品質性、安定性に優れたカプセル剤を提供できる。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明のカプセル剤は、ゼラチンを基材とするカプセル剤（ゼラチンカプセル剤）であり、リンゴ酸又はその塩を含有するカプセル皮膜を有する。

本発明において、カプセル皮膜の基剤であるゼラチンは、牛、羊、豚、鶏、魚等の皮、骨、腱等の主タンパク成分であるコラーゲン由来原料を、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る。本発明において用いられるゼラチンとしては、コラーゲンの由来や、処理方法は特に限定されない。

[0010] カプセル皮膜中におけるゼラチンの含有率は、特に制限されず、例えば、カプセル皮膜の全質量に対して、60～90質量%であることが好ましく、より好ましくは65～85質量%である。

[0011] リンゴ酸（malic acid）、2-ヒドロキシブタン二酸（2-hydroxybutanedioic acid）とも呼ばれ、ヒドロキシ酸に分類される有機化合物である。リンゴ酸又はその塩は、飲料や食品の酸味料として多用されている。

本発明において、リンゴ酸は、D体、L体、DL体（D体とL体の混合物）のいずれであってもよいが、DL-リンゴ酸を用いるのが好ましい。また、リンゴ酸は無水物であっても、水和物であってもよい。

[0012] リンゴ酸の塩としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム等のアルカリ土類金属塩、マグネシウム塩等が例示され、特に限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩が好ましく、ナトリウム塩がより好ましい。

[0013] 後述する実施例に示すとおり、リンゴ酸を皮膜に配合したカプセル剤は、カプセルの水に対する溶解性の経時的低下が効果的に抑制される。したがって、リンゴ酸を皮膜に配合したゼラチンカプセル剤は崩壊遅延が抑制されるカプセル剤となる。また、リンゴ酸又はその塩は、ゼラチンカプセル剤、特

に軟カプセル剤の崩壊遅延抑制剤となり、ゼラチンを基材とするカプセル剤においてカプセル皮膜に配合して使用することにより、カプセル剤の崩壊遅延を抑制することができる。

崩壊遅延抑制効果は、カプセル剤を所定の条件（例えば、40度、湿度75%下、1～3か月間）で保存後の崩壊時間を第十七改正日本薬局方の崩壊試験法に準じて測定することにより評価できる。

[0014] カプセル皮膜中におけるリンゴ酸又はその塩の配合量は、期待する効果等を考慮して適宜決定すれば良いが、リンゴ酸（遊離酸）として、ゼラチン100質量部に対して、0.5～12質量部で好適に用いられ、好ましくは1～8質量部であり、より好ましくは2～6質量部である。

[0015] カプセル皮膜には、柔軟性や弾力性を付与すべく可塑剤を適宜配合できる。可塑剤としては、グリセリン類（例えばグリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン等）、糖アルコール（ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、マンニトール、シクリトール等）、グリコール類（プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール等）、二糖類、オリゴ糖等が挙げられる。

斯かる可塑剤の配合比率は、例えばゼラチン100質量部に対して、5～150質量部、好ましくは10～80質量部、より好ましくは20～50質量部が挙げられる。

[0016] また、カプセル皮膜は、本発明の効果を損なわない範囲内で、必要に応じて色素類、付着防止剤（加工澱粉、二酸化ケイ素等）等を含んでいても良い。

[0017] 本発明のカプセル剤の形態は、内容物をカプセルに充填した硬カプセル剤、内容物をカプセル皮膜で被包成型した軟カプセル剤の何れであってもよいが、軟カプセル剤であるのが好ましい。

[0018] 本発明のカプセル剤において、カプセルの内容物としては特に限定されず、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品（健康食品、特定保健用食品、機能的

表示食品、サプリメント等)として使用される各成分、調味料、香料、キノコ類、発酵エキス、ミネラル類、アミノ酸、タンパク質、微生物又はその代謝物等、一般的にカプセル中に充填され得る物質が挙げられる。このうち、本発明のカプセル皮膜は、a) 不飽和脂肪酸、b) 不飽和脂肪酸を構成脂肪酸として含有する油脂、c) ビタミン類、d) ポリフェノール類、並びにe) 前記a)～d)のいずれか1種以上を含有する天然素材、f) キノコ類、g) 発酵エキス、h) 香料、i) ミネラル類、j) アミノ酸、k) タンパク質又はペプチド、及びl) 微生物又はその代謝物、から選ばれる1種以上を内包する場合に特に有効である。

[0019] ここで、不飽和脂肪酸としては、 α -リノレン酸、ステアリドン酸、ドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサペンタエン酸(EPA)等の ω 3系の多価不飽和脂肪酸、リノール酸、 γ -リノレン酸、アラキドン酸等の ω 6系の多価不飽和脂肪酸、 ω 9系の一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸等が挙げられる。

また、不飽和脂肪酸を構成脂肪酸として含有する油脂としては、例えば、大豆油、菜種油、サフラワー油、米油、コーン油、ヒマワリ油、綿実油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、ハトムギ油、小麦胚芽油、シソ油、アマニ油、エゴマ油、サチャインチ油、クルミ油、キウイ種子油、サルビア種子油、ブドウ種子油、マカデミアナッツ油、ヘーゼルナッツ油、カボチャ種子油、椿油、茶実油、ボラージ油、パーム油、パームオレイン、パームステアリン、やし油、パーム核油、カカオ脂、サル脂、シア脂、藻油等の植物性油脂；魚油、ラード、牛脂、バター脂等の動物性油脂；あるいはそれらのエステル交換油、水素添加油、分別油等の油脂類を挙げることができ、このうち、DHA、EPA等の ω 3系脂肪酸を多く含む魚油が好ましい。

[0020] ポリフェノール類としては、例えば、フラボノール、イソフラボン、タンニン、カテキン、ケルセチン、アントシアニン、フラバンジェノール、フラボノイド等が挙げられ、このうち、ビルベリーやカシスに含まれるアントシアニン、マンゴスチンエキスに含まれるロダンテノンBが好ましい。

[0021] また、キノコ類としては、例えば、アガリクス、メシマコブ、マンネンタケ、エノキタケ、スエヒロタケ、シイタケ、マイタケ、チャーガ（カバノアナタケ）、マッシュルーム、ハタケシメジ、カワラタケ、チャヒラタケ、サルノコシカケ、冬虫夏草、霊芝等のキノコ類をそのまま乾燥・粉碎して得られる粉末又はその抽出物が挙げられる。

[0022] 発酵エキスとしては、例えば、野菜類、果物類、豆類、穀類等の植物、海藻類、キノコ類、糖類等を酵母、乳酸菌、麹菌、紅麹菌、酢酸菌、納豆菌等の微生物を用いて発酵させた発酵エキスが挙げられる。

[0023] ミネラル類としては、例えば、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、亜鉛、セレン、鉄及び銅等が挙げられ、これらは、無機又は有機塩として用いることができる。

[0024] アミノ酸としては、機能性を有するアミノ酸、例えばGABA（ γ -アミノ酪酸）、HMB（3-ヒドロキシイソ吉草酸）、テアニン、5-ALA（5-アミノレブリン酸）、 β アラニン、シスチン、エルゴチオネイン、セレノネイン、システイン、オルニチン、シトルリン等が挙げられる。

[0025] タンパク質又はペプチドとしては、機能性を有するタンパク質又はペプチド、例えばエラスチン、コラーゲン、カルノシン、アンセリン、バレニン、グルタチオン等が挙げられる。

[0026] 微生物としては、例えば、発酵食品等に利用されるラクトバチルス属、ラクトコッカス属、ストレプトコッカス属、エンテロコッカス属、ロイコノストック属等に属する乳酸菌や、ビフィドバクテリウム属細菌、ユーバクテリウム属細菌、プロピオニバクテリウム属細菌の他、バチルス属、アセトバクター属等の微生物が挙げられる、

[0027] 本発明のカプセル剤の製造は、一般に、カプセル皮膜に内容物を充填又は封入することにより製造することができる。

カプセル皮膜は、上述したゼラチン、リンゴ酸又はその塩、及び可塑剤を含む皮膜組成物に適量の水を添加し、加熱下（70～90℃、好ましくは80℃前後）で混合、攪拌することにより皮膜液（ゼラチン溶液）を調製し、

成型、乾燥することにより形成される。

[0028] 軟カプセル剤は、ロータリーダイを利用して二枚の皮膜シートの中に内容物をそのまま充填しながら成形し打ち抜く方式で製造されるロータリーダイ式ソフトカプセルや、二重ノズルを用いた滴下方式等で製造されるシームレスカプセル等があるが、本発明のカプセル剤は何れの形態であっても良い。

ロータリーダイ式ソフトカプセルの製造では、皮膜組成物から皮膜液を調製し、シート状に成型した後、シートが二つのダイロールの回転によって打ち抜かれ、同時に内溶液が封入され、皮膜がダイロールによって圧着されて密閉される。

[0029] カプセル剤における皮膜の乾燥は、例えば、回転ドラム式乾燥機等を用いて行うことができ、乾燥の温度、時間等の条件は、内容物に含まれる成分及びカプセル皮膜に含まれる成分の種類により適宜調整することができる。例えば、乾燥温度は15℃～35℃程度、湿度は10%RH～50%RH程度、乾燥時間は0.5～2日程度が挙げられる。

[0030] 斯くして、製造される本発明のカプセル剤は、カプセルの水に対する溶解性の経時的低下が抑制され、また皮膜基材であるゼラチンの粘度低下も抑制されることから、服用した場合に崩壊遅延が抑制される、品質性及び安定性に優れたカプセル剤であると云える。

実施例

[0031] 実施例1 軟カプセル剤の製造<1>

(1) 軟カプセル剤A (ビタミンC含有軟カプセル剤)

1) カプセル皮膜液の調製

表1に示す各成分を所定の割合で混合し、約80℃の水浴で加温しながら攪拌溶解してリンゴ酸配合皮膜及びリンゴ酸未配合皮膜となるゼラチン溶液を調製した。

[0032]

[表1]

	(質量部)	
	リンゴ酸配合皮膜	リンゴ酸未配合皮膜
ゼラチン : 「BCN200S」 (新田ゼラチン)	100	100
グリセリン: 「食品添加物グリセリン」 (阪本薬品工業)	35	35
精製水	70	70
リンゴ酸 : 「リンゴ酸フソウタイプS」 (扶桑化学工業)	3	—

[0033] 2) カプセル内容物の調製

表2に示す、ミツロウ、ポエムS-100及びひまわり油を所定量混合し、約70℃で加熱溶解した後、40℃以下まで冷却し、ビタミンCを加えて攪拌した。その後、湿式粉碎(コロイドミル)処理、篩過、脱泡を行い、カプセル内容物を調製した。

[0034] [表2]

		(mg/粒)
ビタミンC :	「ビタミンC(微粉)」 (扶桑化学工業)	100
ひまわり油 :	「ひまわり油(ハイオレイン)」 (日辰貿易)	117.5
ミツロウ :	「精製ミツロウAR-100」 (横関油脂工業)	12.5
乳化剤 :	「ポエムS-100」 (理研ビタミン)	20.0
合計		250

[0035] 3) 軟カプセル剤の製造

1)で調製したゼラチン溶液を(80℃)、脱泡した後、約10時間静置してロータリーダイ式ソフトカプセル充填機(オバールNo. 5)を用いて、ゼラチン溶液を厚さ0.8~0.9mmの薄膜にし、冷却することによってゼラチンシートを作製した。該ゼラチンシートを左右からロール金型に通して、セグメントで約40℃の熱を加えてゼラチンシートを接着させながら打ち抜く直前にポンプで、2)で調製したカプセル内容物を充填し、打ち抜いて成型されたものを乾燥することにより軟カプセル剤Aを製造した。

[0036] (2) 軟カプセル剤B(マンゴスチンエキス含有軟カプセル剤)

1) カプセル皮膜液の調製

上記（１）と同様に、リンゴ酸配合皮膜及びリンゴ酸未配合皮膜となるゼラチン溶液を調製した。

２）カプセル内容物の調製

表３に示す、ミツロウ、ポエムＳ－１００、亜麻仁油、オリーブ油を約７０℃で加熱溶解した後、４０℃以下まで冷却し、マンゴスチンエキスを加えて攪拌した。その後、湿式粉碎（コロイドミル）処理、篩過、脱泡を行い、カプセル内容物を調製した。

[0037] [表3]

			(mg/粒)
マンゴスチンエキス：	「マンゴスチンアクア」（日本新薬）		100
亜麻仁油	：	「亜麻仁油」（サミット製油）	85
オリーブ油	：	「オリーブ油エキストラバージン」（DSP五協フード&ケミカル）	82
ミツロウ	：	「精製ミツロウAR-100」（横関油脂工業）	12
乳化剤	：	「ポエムS-100」（理研ビタミン）	21
合計			300

[0038] ３）軟カプセル剤の製造

（１）と同様にゼラチンシートを作製した。該ゼラチンシートを左右からロール金型に通して、セグメントで約４０℃の熱を加えてゼラチンシートを接着させながら打ち抜く直前にポンプで、２）で調製したカプセル内容物を充填し、打ち抜いて成型されたものを乾燥することにより軟カプセル剤Ｂを製造した。

[0039] 試験例１ 崩壊性試験

（１）実施例１で製造した軟カプセル剤Ａ及びＢをそれぞれガラス瓶に入れ、金属キャップ（ゴムライナー付きパッキン）で密栓し、４０℃、７５％Ｒｈの恒温恒湿槽に１ヶ月ごと３ヶ月まで保存し、崩壊時間を比較した。崩壊時間は、崩壊試験器（ＥＲＷＥＫＡ社製自動検知式崩壊試験器ＺＴ７２０）を用いて、第十七改正日本薬局方の崩壊試験法に準じ、測定した。

[0040] （２）結果

結果を表4に示す。

皮膜にリンゴ酸を配合した軟カプセル剤A及びBは、いずれにおいても、40℃・3M保存で「日局」規格の20分以内に崩壊が終了しているが、皮膜にリンゴ酸を配合していないカプセル剤では、40℃・1M保存で20分以上または完全に不溶化していた。

[0041] [表4]

保存期間	軟カプセル剤A		軟カプセル剤B	
	カプセル皮膜		カプセル皮膜	
	リンゴ酸配合	リンゴ酸未配合	リンゴ酸配合	リンゴ酸未配合
INI	10分42秒	11分26秒	9分14秒	11分46秒
40℃・1M	10分10秒	33分18秒	11分40秒	不溶化
40℃・2M	9分38秒	36分01秒	12分06秒	不溶化
40℃・3M	11分50秒	39分00秒	17分06秒	不溶化

[0042] 試験例2 ゼラチン皮膜シート溶解試験

(1) ゼラチン皮膜シートの調製

i) 500mlのガラスビーカーに精製水100gを入れ、そこへゼラチン(BCN200S(新田ゼラチン))を100g、グリセリン(食品添加物グリセリン)を35gを加えて吸水膨潤させた後、約80℃の水浴で加温しながら攪拌溶解し、ゼラチン溶液を調製した。調製したゼラチン溶液を厚さ約1mmに均一に広げ、室温25℃で24時間乾燥してゼラチン皮膜シート(表5:基準皮膜)を作製した。

ii) 500mlのガラスビーカーに精製水100gを入れ、そこへゼラチン(BCN200S(新田ゼラチン))を100g、グリセリン(食品添加物グリセリン)を35gを加えて吸水膨潤させた後、表5に示す有機酸を3g加えて約80℃の水浴で加温しながら攪拌溶解して、有機酸配合ゼラチン溶液を調製した。i)と同様にして、ゼラチン皮膜シートA~Fを作製した。

[0043] なお、表5中、グリセリンは「食品添加物グリセリン」、リンゴ酸は「リンゴ酸フソウタイプS（扶桑化学工業）」、フィチン酸は「食品添加物フィチン酸（扶桑化学工業）の50%水溶液」、クエン酸は「無水クエン酸」、グルコン酸は「グルコン酸液（50%水溶液）」を用いた。

[0044] [表5]

(g)

成分		皮膜シート					
		基準皮膜	A	B	C	D	E
ゼラチン		100	100	100	100	100	100
グリセリン		35	35	35	35	35	35
精製水		100	100	97	100	97	100
有機酸	リンゴ酸	—	3	—	—	—	—
	フィチン酸	—	—	6	—	—	—
	クエン酸	—	—	—	3	—	—
	グルコン酸	—	—	—	—	6	—
	コハク酸	—	—	—	—	—	3

[0045] (2) 溶解試験

カプセル内容物として魚油を含有するカプセル剤を想定し、魚油（DHA-46G：日本水産）をスクリュウ管に10g取り、その中に各ゼラチン皮膜シートを7mm×7mmにカットしたシート片を浸漬して、50℃の恒温槽に保存した。

それぞれ保存したゼラチン皮膜シート片を経時的に取出し、付着した魚油を拭取った後、60℃の温水150mlに入れてスターラー（マグネチックスターラー、600rpm）で3分間攪拌した後、静置して目視で不溶物の有無を確認することで不溶化までの日数を観察し以下に示す基準で評価した。結果を表6に示す。

[0046] <評価基準>

皮膜片が完全に溶解し、不要物が全く認められない場合 : —
 皮膜片は溶解するが、不溶物が僅かに認められた場合 : ±

皮膜片が溶解するが、不溶性の皮膜が少量認められた場合 : +

皮膜片は溶解するが、不溶性の皮膜が中程度認められた場合 : ++

皮膜片は溶解するが、不溶性の皮膜が多量に認められた場合 : +++

皮膜片が完全に不溶化 : +++++

[0047] [表6]

不溶物の有無						
皮膜シート 処理後日数	基準皮膜	A	B	C	D	E
1 日	++	±	±	±	±	+
2 日	++	±	±	±	+	++
3 日	+++	+	+	+	++	++
4 日	+++	++	+	++	+++	+++
5 日	++++	++	++	+++	++++	++++
6 日		+++	+++	+++		
7 日		+++	+++	++++		
8 日		+++	++++			
9 日		+++				
10 日		++++				

[0048] グルコン酸を含む皮膜シートDとコハク酸を含む皮膜シートEは、基準皮膜と同じ5日目で不溶化し、不溶化防止効果が認められなかった。リンゴ酸を含む皮膜シートA、フィチン酸を含む皮膜シートB、クエン酸を含む皮膜シートCでは不溶化の抑制効果が認められ、中でもリンゴ酸を含む皮膜シートAの効果が最も高いことを確認した。

[0049] 試験例3 ゼラチン皮膜溶液の加温保管時の粘度低下

軟カプセルの製造は、一般に、1) ゼラチンにグリセリンや精製水を添加し、70～80℃に加温しながら攪拌溶解後、真空脱泡して調製したゼラチン溶液（粘度は20,000 mPa・sに調整）を、60℃で4～10時間加温し保管する。2) その後、60℃加温のゼラチン皮膜溶液をカプセル充填機に供給し、内容液を充填・成型することにより行われる。そのためにゼラチン溶液は調製からカプセル充填、成型終了まで約40時間程度、60℃に加温される。一方、ゼラチン溶液は60℃保管時に経時的に粘度低下する

ことが知られており、初期値 $20,000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ が $14,000 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ 以下（初期値から 70% 以下）に低下することで、ゼラチン皮膜強度が低下し、充填時の機械的トラブルや成型した軟カプセルの強度不足による割れや変形等の致命的不良が生じる。ゼラチン溶液に有機酸を添加することで、粘度低下が懸念される。そこで、この点について以下の試験を行った。

[0050] 1) ゼラチン溶液の調製

500 mL ガラスビーカーに精製水 112 g を入れて、秤取した表 7 に示す有機酸 7 g を攪拌溶解した（酒石酸とコハク酸は、精製水へ投入後に約 80°C の水浴で加温しながら溶解した）。次にゼラチン（BCN200S（新田ゼラチン）） 140 g 、グリセリン（「食品添加物グリセリン」） 49 g を加えて吸水膨潤させた後、約 80°C の水浴で加温しながら攪拌溶解し、ゼラチン溶液を作製した。なお、表 7 中、リンゴ酸は「リンゴ酸フソウタイプ S（扶桑化学工業）」、酒石酸は「L-酒石酸 S（扶桑化学工業）」、クエン酸は「無水クエン酸」（磐田化学工業）、コハク酸は「コハク酸（扶桑化学工業）」を用いた。

[0051] [表7]

(g)

成分		ゼラチン溶液				
		基準溶液	F	G	H	I
ゼラチン		140	140	140	140	140
グリセリン		49	49	49	49	49
精製水		112	112	112	112	112
有機酸	リンゴ酸	—	7	—	—	—
	酒石酸	—	—	7	—	—
	クエン酸	—	—	—	7	—
	コハク酸	—	—	—	—	7

[0052] 2) 粘度測定

作製したゼラチン溶液は、B 型粘度計（ローター回転数 12 rpm ）で、粘度を測定した後、規格 10 号ガラス瓶に 90 g ずつ小分けし、 60°C の恒

温槽へ保存した。

それぞれ保存したゼラチン溶液は48時間後に取り出し、粘度を測定した。
結果を表8に示す。

[0053] [表8]

60℃保管時のゼラチン溶液の粘度					
皮膜液 保存時間	基準溶液	F	G	H	I
処理直後	100%	100%	100%	100%	100%
48時間後	71%	70%	59%	63%	62%

[0054] リンゴ酸を含むゼラチン溶液Fは、60℃・48hr保管で粘度は70%に低下したが、未配合の基準溶液と同等の粘度低下率で、目標下限値の14,000mPa・s以内であった。酒石酸を含むゼラチン溶液G、クエン酸を含むゼラチン溶液H、コハク酸を含むゼラチン溶液Iでは、粘度低下率が30%以上と14,000mPa・sを下回り、カプセル成型やカプセル強度等への影響が懸念された。

[0055] 実施例2 軟カプセル剤の製造<2>

(1) 軟カプセル剤C (キノコエキス含有軟カプセル)

1) カプセル皮膜液の調製

表9に示す各成分を所定の割合で混合し、約80℃の水浴で加温しながら攪拌溶解してリンゴ酸配合皮膜及びリンゴ酸未配合皮膜となるゼラチン溶液を調製した。

[0056] [表9]

(重量部)		リンゴ酸配合皮膜	リンゴ酸未配合皮膜
ゼラチン	: 「BCN200S」 (新田ゼラチン)	100	100
グリセリン	: 「食品添加物グリセリン」 (阪本薬品工業)	35	35
精製水		70	70
リンゴ酸	: 「リンゴ酸フソウタイプS」 (扶桑化学工業)	8	—

[0057] 2) カプセル内容物の調製

表10に示す、ひまわり油、ミツロウ、乳化剤を約70℃で加熱溶解した

後、40℃以下まで冷却し、霊芝を加えて攪拌した。その後、湿式粉碎（コロイドミル）処理、篩過、脱泡を行い、カプセル内容物を調製した。

[0058] [表10]

(mg/粒)		
霊芝	: 「霊芝エキスパウダー」 (丸善製薬)	100
ひまわり油	: 「ひまわり油 (ハイオレイン)」 (日辰貿易)	120
ミツロウ	: 「精製ミツロウAR-100」 (横関油脂工業)	15
乳化剤	: 「ボエムS-100」 (理研ビタミン)	15
合計		250

[0059] 3) 軟カプセル剤の製造

実施例1の(1)と同様にゼラチンシートを作製した。該ゼラチンシートを左右からロール金型に通して、セグメントで約40℃の熱を加えてゼラチンシートを接着させながら打ち抜く直前にポンプで、2)で調製したカプセル内容物を充填し、打ち抜いて成型されたものを乾燥することにより軟カプセル剤Cを製造した。

[0060] (2) 軟カプセル剤D (生菌含有軟カプセル)

1) カプセル皮膜液の調製

上記(1)と同様に、リンゴ酸配合皮膜及びリンゴ酸未配合皮膜となるゼラチン溶液を調製した。

[0061] [表11]

(重量部)		リンゴ酸配合皮膜	リンゴ酸未配合皮膜
ゼラチン	: 「BCN200S」 (新田ゼラチン)	100	100
グリセリン	: 「食品添加物グリセリン」 (阪本薬品工業)	35	35
精製水		70	70
リンゴ酸	: 「リンゴ酸フソウタイプS」 (扶桑化学工業)	3	—

[0062] 2) カプセル内容物の調製

表12に示す、ひまわり油、ミツロウ、乳化剤を約70℃で加熱溶解した後、40℃以下まで冷却し、ビフィズス菌及び納豆菌を加えて攪拌した。その後、湿式粉碎（コロイドミル）処理、篩過、脱泡を行い、カプセル内容物

を調製した。

[0063] [表12]

(mg/粒)		
ビフィズス菌	: 「BB536-EX」 (森永乳業)	5 0
納豆菌	: 「納豆菌培養エキスNSK-SD」 (日本生物 科学研究所)	5 0
ひまわり油	: 「ひまわり油 (ハイオレイン)」 (日辰貿易)	1 2 0
ミツロウ	: 「精製ミツロウAR-100」 (横関油脂工業)	1 5
乳化剤	: 「ポエムS-100」 (理研ビタミン)	1 5
合計		2 5 0

[0064] 3) 軟カプセル剤の製造

(2)と同様にゼラチンシートを作製した。該ゼラチンシートを左右からロール金型に通して、セグメントで約40℃の熱を加えてゼラチンシートを接着させながら打ち抜く直前にポンプで、2)で調製したカプセル内容物を充填し、打ち抜いて成型されたものを乾燥することにより軟カプセル剤Dを製造した。

[0065] (3) 軟カプセル剤E (アミノ酸含有軟カプセル)

1) カプセル皮膜液の調製

上記(1)と同様に、リンゴ酸配合皮膜及びリンゴ酸未配合皮膜となるゼラチン溶液を調製した。

[0066] [表13]

(重量部)		リンゴ酸配合皮膜	リンゴ酸未配合皮膜
ゼラチン	: 「BCN200S」 (新田ゼラチン)	1 0 0	1 0 0
グリセリン	: 「食品添加物グリセリン」 (阪本薬品工業)	3 5	3 5
精製水		7 0	7 0
リンゴ酸	: 「リンゴ酸フソウタイプS」 (扶桑化学工業)	3	—

[0067] 2) カプセル内容物の調製

表14に示す、ひまわり油、ミツロウ、乳化剤を約70℃で加熱溶解した後、40℃以下まで冷却し、GABAを加えて攪拌した。その後、湿式粉碎(コロイドミル)処理、篩過、脱泡を行い、カプセル内容物を調製した。

[0068]

[表14]

(mg/粒)		
GABA	: 「大麦乳酸発酵液ギャバ90%」 (三和酒類)	1 0 0
ひまわり油	: 「ひまわり油 (ハイオレイン)」 (日辰貿易)	1 2 0
ミツロウ	: 「精製ミツロウAR-100」 (横関油脂工業)	1 5
乳化剤	: 「ポエムS-100」 (理研ビタミン)	1 5
合計		2 5 0

[0069] 3) 軟カプセル剤の製造

(2) と同様にゼラチンシートを作製した。該ゼラチンシートを左右からロール金型に通して、セグメントで約40℃の熱を加えてゼラチンシートを接着させながら打ち抜く直前にポンプで、2) で調製したカプセル内容絵物を充填し、打ち抜いて成型されたものを乾燥することにより軟カプセル剤Eを製造した。

[0070] (4) 軟カプセル剤F、G、H (ビルベリーおよびDHA含有軟カプセル剤)

1) カプセル皮膜液の調製

上記(1)と同様に、リンゴ酸配合皮膜及びリンゴ酸未配合皮膜となるゼラチン溶液をそれぞれ調製した。

[0071] [表15]

(重量部)		リンゴ酸配合皮膜			リンゴ酸未配合皮膜
		軟カプセル剤F	軟カプセル剤G	軟カプセル剤H	軟カプセル剤I
ゼラチン	「BCN200S」 (新田ゼラチン)	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
グリセリン	「食品添加物グリセリン」(阪本薬品工業)	3 5	3 5	3 5	3 5
精製水		7 0	7 0	7 0	7 0
リンゴ酸	「リンゴ酸フソウタイプS」 (扶桑化学工業)	3	5	8	—

[0072] 2) カプセル内容液の調整

表16に示す、DHA、ミツロウ、乳化剤を約70℃で加熱溶解した後、40℃以下まで冷却し、ビルベリーを加えて攪拌した。その後、湿式粉碎(コロ

イドミル) 処理、篩過、脱泡を行い、カプセル内容物を調製した。

[0073] [表16]

(mg/粒)		
ビルベリー	: 「ビルベリーカンソウエクス」 (インデナジャパン)	7 0
DHA	: 「DHA-55MK」 (マルハニチロ)	1 5 0
ミツロウ	: 「精製ミツロウAR-100」 (横関油脂工業)	1 5
乳化剤	: 「ボエムS-100」 (理研ビタミン)	1 5
合計		2 5 0

[0074] 3) 軟カプセル剤の製造

(2) と同様にゼラチンシートを作製した。該ゼラチンシートを左右からロール金型に通して、セグメントで約40℃の熱を加えてゼラチンシートを接着させながら打ち抜く直前にポンプで、2) で調製したカプセル内容物を充填し、打ち抜いて成型されたものを乾燥することにより軟カプセル剤を製造した。リンゴ酸皮膜のうち、リンゴ酸3重量部のゼラチン溶液を用いたものを軟カプセルF、リンゴ酸5重量部のゼラチン溶液を用いたものを軟カプセルG、リンゴ酸8重量部のゼラチン溶液を用いたものを軟カプセルH、リンゴ酸未配合のゼラチン溶液を用いたものを軟カプセルIとした。

[0075] 試験例4 崩壊性試験

(1) 試験方法

実施例2で製造した軟カプセルF、G及びHをそれぞれガラス瓶に入れ、金属キャップ(ゴムライナー付きパッキン)で密栓し、40℃、75%RHの恒湿恒温槽に1カ月ごと4カ月まで保存し、崩壊時間を比較した。崩壊時間は、崩壊試験(ERWEKA社製、自動検知式崩壊試験機ZT720)を用いて、第十七改正日本薬局方の崩壊試験法に準じ、測定した。

[0076] (2) 結果

結果を表17に示す。

皮膜にリンゴ酸を配合した軟カプセル剤F、G及びHは、いずれにおいても40℃・3M保存で「日局」規格の20分以内に崩壊が終了しているが、皮膜にリンゴ酸を配合していない軟カプセル剤Iでは、40℃・2M保存で

20分以上または完全に不溶化していた。

[0077] [表17]

	軟カプセル剤 F	軟カプセル剤 G	軟カプセル剤 H	軟カプセル剤 I
	リンゴ酸： 3重量部	リンゴ酸： 5重量部	リンゴ酸： 8重量部	—
INI	7分02秒	6分50秒	6分06秒	11分02分
40℃・1M	9分30秒	8分24秒	7分58秒	19分31秒
40℃・2M	10分00秒	9分33秒	9分00秒	不溶化
40℃・3M	12分48秒	12分21秒	11分46秒	不溶化
40℃・4M	13分22秒	13分05秒	12分47秒	不溶化

請求の範囲

- [請求項1] ゼラチンを基材とし、リンゴ酸又はその塩を含有するカプセル皮膜を有する、カプセル剤。
- [請求項2] 皮膜中のリンゴ酸又はその塩の含有量が、ゼラチン100質量部に対して、0.5～12質量部である請求項1に記載のカプセル剤。
- [請求項3] 軟カプセル剤である、請求項1又は2に記載のカプセル剤。
- [請求項4] a) 不飽和脂肪酸、b) 不飽和脂肪酸を構成脂肪酸として含有する油脂、c) ビタミン類、d) ポリフェノール類、e) 前記a)～d)のいずれか1種以上を含有する天然素材、f) キノコ類、g) 発酵エキス、h) 香料、i) ミネラル類、j) アミノ酸、k) タンパク質又はペプチド、及びl) 微生物又はその代謝物、から選ばれる1種以上を内包してなる、請求項1～3のいずれか1項に記載のカプセル剤。
- [請求項5] ゼラチン、リンゴ酸又はその塩、及び可塑剤を含有するカプセル皮膜組成物。
- [請求項6] ゼラチンを基材とするカプセル剤において、リンゴ酸又はその塩をカプセル皮膜に配合する、該カプセル剤の崩壊遅延抑制方法。