

明 細 書

発明の名称：腸溶性ソフトカプセルの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、腸溶性ソフトカプセルの製造方法に関し、より詳しくは、（a）ゼラチンと、アミド化度が5～25%の低メトキシペクチンとを含有する腸溶性カプセル皮膜液を調製する工程；（b）工程（a）で調製した腸溶性カプセル皮膜液を用いて、打ち抜き法によりカプセル内容物を被包する工程；の工程（a）及び（b）を備えた腸溶性ソフトカプセルの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来から、様々な有効成分を含有させたカプセルが種々報告されている。これらのカプセルにおける皮膜の材料としては、ゼラチンや寒天などが広く用いられている。しかしながら、ゼラチンや寒天などを材料とした皮膜は酸性環境の胃で崩壊するため、酸に対して弱い物質を有効成分とすることができなかった。

[0003] そこで、近年、腸溶性カプセルが開発されてきた。腸溶性カプセルは、皮膜が酸に対して耐性を有することによって胃では皮膜が崩壊せず、腸で皮膜が崩壊して内容物が腸で放出されるカプセルである。この腸溶性カプセルは、酸に対して弱い物質を有効成分として含有させる場合だけでなく、徐々に放出させることによって効果を長時間持続させたい物質や、にんにく・魚油などの胃で消化されると呼気の臭やもどり臭の原因となる物質を含有させる場合にも用いられている。

[0004] 腸溶性カプセルの製造方法に関しては、これまでに、（a）膜形成性の水溶性重合体および酸不溶性重合体を含有する溶液を調製し、適当な可塑剤と混合してゲル材料を生成させ；（b）このゲル材料を、熱制御されたドラムまたは面を使用して膜またはリボンへとキャストイングし；（c）回転ダイ技術を使用してソフトカプセルを形成する方法（特許文献1参照）が提案さ

れている。

[0005] また、ゼラチン、可塑剤として多価アルコール、アルカリ金属塩、水、並びに濃度が6～40質量%となるようにカラギーナン、寒天、ローカストビーンガムなどの多糖類を均一に混練することにより得られるソフトカプセル原料混合物を製造する工程、該ソフトカプセル原料混合物を用いてニンニク、魚油、プロポリス、腸内細菌、及びタンパク質系薬剤から選ばれる少なくとも一種を内包する工程からなることを特徴とする腸溶性・徐放性ソフトカプセルの製造方法（特許文献2参照）が提案されている。しかしながら、多糖類2種以上が必須かつ混練の時点でアルカリ金属塩が必須となることから、カプセル形成時にすでに多糖類2種によるゲル化が促進されてしまい、成形性に関して極めて劣る（接着性が極めて悪い）という問題があった。

[0006] さらに、ゼラチン、水、可塑剤、及び、エステル化度が20%～40%でゼラチン100重量部に対して10重量部～30重量部の低メトキシルペクチンを含むカプセル皮膜液を調製する調製工程と、ロータリーダイ式成形装置により、前記カプセル皮膜液から形成されたカプセル皮膜に内容物が充填されたソフトカプセルを成形する成形工程とを具備し、低メトキシルペクチンをゲル化する多価金属イオンを含む塩は前記カプセル皮膜液に添加されないと共に、成形された前記ソフトカプセルを前記多価金属イオンを含むゲル化液に浸漬する工程は具備しないことを特徴とする腸溶性ソフトカプセルの製造方法（特許文献3参照）が提案されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特表2006-505542号公報

特許文献2：特開2009-185022号公報

特許文献3：特開2010-047548号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、腸溶性を有し、かつ製剤性に優れたソフトカプセルの製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、腸溶性ソフトカプセルの製造において、カプセル皮膜に用いるペクチンのアミド化度に着目した。カプセル皮膜材料にアミド化度が異なる複数のペクチンを用いたところ、アミド化度が5～25%の低メトキシペクチンを用いることによって、腸溶性を有し、かつ製剤性に優れたソフトカプセルを製造することが可能であることを見だし、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は以下に開示されるとおりのものである。

(1) (a) ゼラチンと、アミド化度が5～25%の低メトキシペクチンとを含有する腸溶性カプセル皮膜液を調製する工程；(b) 工程(a)で調製した腸溶性カプセル皮膜液を用いて、打ち抜き法によりカプセル内容物を被包する工程；の工程(a)及び(b)を備えたことを特徴とする腸溶性ソフトカプセルの製造方法。

(2) ゼラチンのゼリー強度が160～300 Bloomであることを特徴とする上記(1)記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。

(3) 低メトキシペクチンのエステル化度が20～40%であることを特徴とする上記(1)又は(2)記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。

(4) 腸溶性カプセル皮膜液が、ゼラチン100質量部に対して低メトキシペクチン30～35質量部を含有することを特徴とする上記(1)～(3)のいずれか記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。

(5) 低メトキシペクチンをグリセリンに分散後温水に溶解し、次いでゼラチンを添加して溶解し、濾過後に減圧脱泡することを特徴とする上記(1)～(4)のいずれか記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。

(6) 腸溶性カプセル皮膜の膜厚が0.3～1.2 mmとなるように被包することを特徴とする上記(1)～(5)のいずれか記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。

発明の効果

[0011] 本発明の腸溶性ソフトカプセルの製造方法によって製造された腸溶性ソフトカプセルは、腸溶性を有し、かつ製剤性に優れていることから、長期保存が可能で、かつ酸に対して弱い物質を内容物に含有させることが可能となるほか、にんにく・魚油などの胃で消化されると呼気の臭や戻り臭の原因となる物質を内容物に含有させても、服用後の呼気の臭や戻り臭を防ぐことが可能となる。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の腸溶性ソフトカプセルの製造方法としては、（a）ゼラチンと、アミド化度が5～25%の低メトキシペクチンとを含有する腸溶性カプセル皮膜液を調製する工程；（b）工程（a）で調製した腸溶性カプセル皮膜液を用いて、打ち抜き法によりカプセル内容物を被包する工程；の工程（a）及び（b）を備えた腸溶性ソフトカプセルの製造方法であれば特に制限されず、腸溶性とは、胃では溶解せずに腸で溶解する性質をいう。

[0013] 本発明におけるゼラチンとしては特に制限されないが、ゼリー強度が160～300 Bloom、好ましくは200～300 Bloomのゼラチンを挙げるができる。また、ゼリー強度が異なる2種以上のゼラチンを混合して用いてもよく、たとえばゼリー強度が200 Bloomと300 Bloomの2種類のゼラチンを混合してゼリー強度を調整してもよい。

[0014] 本発明において、低メトキシペクチン（LMペクチン）とは、エステル化度（DE）が50%未満のペクチンを意味し、かかるエステル化度としては、好ましくは20～40%、より好ましくは22～38%、さらに好ましくは22～32%を挙げるができる。なお、エステル化度とは、総ガラクトツロン酸中、メチルエステル化されているものの割合を意味し、メチルエステル化されたガラクトツロン酸数を総ガラクトツロン酸数で割って100を乗じた値（%）として求めることができる。

[0015] 本発明において、アミド化度（DA）とは、総ガラクトツロン酸中、アミド化されているものの割合を意味し、アミド化されたガラクトツロン酸数を総ガラクトツロン酸数で割って100を乗じた値（%）として求めることができる。

。上記低メトキシペクチンのアミド化度としては、5～25%、好ましくは6～23%、より好ましくは12～23%を挙げることができる。

[0016] 本発明における腸溶性カプセル皮膜液を調製する方法としては特に制限されないが、アミド化度が5～25%の低メトキシペクチンを水に溶解し、次いでゼラチンを添加して溶解する方法を挙げることができる。上記低メトキシペクチンをグリセリンなどの可塑剤に分散後温水に溶解することや、調製した腸溶性カプセル皮膜液を目開き0.5mm以下、好ましくは0.3mm以下のメッシュで濾過させて継子などの溶け残りや異物を除去し、さらに皮膜液溶融状況下で真空減圧脱泡をすることが皮膜液の均一性の確保、カプセル皮膜の脆弱化防止、カプセルの変形・接着不良防止などの品質確保の観点で好ましい。

[0017] 本発明において、打ち抜き法によりカプセル内容物を被包する方法としては、カプセル皮膜液を展延して形成した2枚のゼラチンシートを一对の形成用の型に送り、当該2枚のシート間に内容液を注入して打ち抜きにより内容物を充填しながらカプセル成形する方法であれば特に制限されないが、型が円筒形状であるロータリーダイ法や型が平板状である平板法などによりカプセル内容物を被包する方法を挙げることができる。上記の型の材質は特に限定されないが、金属製の「金型」を好適に挙げることができる。上記ロータリーダイ法や平板法は、市販のロータリーダイ式ソフトカプセル製造装置や平板式ソフトカプセル製造装置を用いて行うことができる。なお、打ち抜き法を行う際には、成形時に圧着により継ぎ目が生じ、かかる継ぎ目の接着性（密閉性・密着性）が低い場合にはカプセルが容易に崩壊する。しかしながら、本発明によって製造された腸溶性ソフトカプセルは皮膜にアミド化度が5～25%の低メトキシペクチンを有することにより継ぎ目の接着性が高く、その結果、長期間安定的に保存をすることが可能となる。

[0018] 本発明において、カプセル内容物としては特に制限されず、固体でも液体でもよく、医薬品成分や、栄養補助成分や、健康食品成分などを挙げることができ、具体的には、魚油、にんにく、ビタミンB1、いわゆる卵油（昔な

がらの健康食品素材で、卵黄を攪拌しながら鉄なべなどを用いて長時間弱火で加熱することで得られる褐色～黒色の液体) などの胃で消化されると呼気の臭や戻り臭の原因となる物質や、スプレプトコックス・フェシウム、ラクトコックス・ラクチス亜種・ラクチス、ラクトバチルス・ヘルペティクス、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・カゼイなどの乳酸菌、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ビフィドバクテリウム・ビフィダムなどのビフィズス菌に代表される酸に対して弱い腸内細菌や、トウガラシ素材やカプサイシンなどの胃に刺激を与える成分、フマル酸第一鉄、乾燥硫酸鉄などの鉄剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、抗腫瘍剤、抗菌剤などの徐々に放出させることによって効果を長時間持続させたい薬剤などを挙げることができる。

[0019] 上記カプセル内容物には、上記成分のほか、必要に応じて硬化油、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT)、EPA、DHA、サメ肝油、タラ肝油などの油脂や、レシチン、ポリグリセリン脂肪酸エステル、アルコール類などの界面活性を調整できる添加剤や、緩衝液や、水や、ゼラチン、カラギーナンなどのゲル化剤や、pH調整剤や、気相法シリカなどの多孔性微粒子粉末や、甘味料などの呈味剤や、香料や、溶解助剤や、粘度調整剤や、ビタミンE、BHT、BHAに代表される抗酸化剤などを含有させてもよい。

[0020] 本発明の腸溶性カプセル皮膜液において、ゼラチンに対する低メトキシペクチンの含有量は特に制限されないが、好ましくはゼラチン100質量部に対して低メトキシペクチンの含有量が20～40質量部、より好ましくは30～35質量部、さらに好ましくは31～33質量部を挙げることができる。

[0021] 本発明においてカプセル内容物を被包する際には、皮膜の膜厚が0.3～1.2mmとなるように被包することが好ましく、0.4～1.0mmとなるように被包することがより好ましい。

[0022] 本発明における腸溶性カプセル皮膜液には、必要に応じて、グリセリンなどの可塑剤、リン酸ナトリウムなどのpH調整剤、クエン酸三ナトリウム、

メタリン酸ナトリウムなどのキレート剤、乳酸カルシウム、塩化カリウムなどのゲル化促進剤、ポリグリセリン脂肪酸エステル、レシチンなどの界面活性剤、甘味料、香料、防腐剤、着色剤などを含有してもよいが、ゲル化促進剤は、皮膜液には配合しない方がカプセルの成形性と接着性のためには好ましい。ゲル化促進剤に関しては、カプセル成形後、任意の時点で（乾燥前、乾燥中または乾燥後）浸漬処理やスプレーコーティングなどの方法で含有せしめることができる。

実施例 1

[0023] [崩壊試験]

（ソフトカプセルの製造）

ペクチン（DE 30、DA 17）24質量部をグリセリン30質量部に分散し、温水（80℃）で溶解し、さらにゼラチン（300 Bloom）60質量部及びゼラチン（200 Bloom）16質量部を添加して70℃で溶解し、100メッシュ（目開き0.15mm）で濾過後に減圧脱泡して本発明カプセル皮膜液を調製した。また、グリセリン30質量部を80℃の温水で溶解し、さらにゼラチン（200 Bloom）100質量部を添加して70℃で溶解し、100メッシュ（目開き0.15mm）で濾過後に減圧脱泡したコントロール皮膜液を調製した。それぞれのカプセル皮膜液は、60℃で流動性があり、ロータリー装置使用に問題がない状態であった。

[0024] 次に、ロータリーダイ式ソフトカプセル製造装置（富士カプセル社製）により、カプセル内容物（DHA・EPA含有魚油）250mgを、前記本発明カプセル皮膜液又はコントロール皮膜液を展延して形成した約0.8mm厚の皮膜シートで被包し、その後30℃湿度35%の除湿環境下で12時間回転乾燥させることによりOval-5型ソフトカプセルを製造した。得られたカプセルの乾燥後の皮膜厚さは0.5mmで、接着率（最薄部接着面厚さ÷平均的膜厚；目視による測定）は85%と極めて良好であった。

[0025] （結果）

本発明カプセル皮膜液を用いて製造したソフトカプセル、及びコントロー

ル皮膜液を用いて製造したソフトカプセルを服用し、60分後に呼気の臭いを確認した。その結果、本発明カプセル皮膜液を用いて製造したソフトカプセルを服用した場合には魚由来の生臭さを感じなかったが、コントロール皮膜液を用いて製造したソフトカプセルを服用した場合には魚由来の生臭さを感じた。

実施例 2

[0026] [製剤性及び腸溶性試験 1]

(ソフトカプセルの製造)

以下の表 1 に示すそれぞれのペクチン 31.5 質量部をグリセリン 40 質量部に分散し、温水 (80℃) で溶解し、さらにゼラチン (300 Bloom) 79 質量部、ゼラチン (200 Bloom) 21 質量部を添加して 70℃で溶解し、60メッシュ (目開き 0.25 mm) で濾過後に減圧脱泡してカプセル皮膜液を調製した。表中、DE はそれぞれのペクチンのエステル化度 (%)、DA はそれぞれのペクチンのアミド化度 (%) を示す。

[0027] [表1]

ペクチン種類	DE	DA
ペクチン-1	31～38	12～18
ペクチン-2	26～34	16～19
ペクチン-3	30～35	6～12
ペクチン-4	22～27	20～23
ペクチン-5	33～38	0

[0028] 次に、平板式ソフトカプセル製造装置 (富士カプセル社製) により、カプセル内容物として中鎖脂肪酸トリグリセライド (MCT: ココナード MCT: 花王社製) を、1 粒あたり平均 0.45 mL になるように、前記カプセル皮膜液を展延して得た約 0.8 mm 厚の皮膜シートで被包し、その後 25℃、湿度調整なしで 18 時間静置乾燥させることにより Oval-5 型ソフトカプセルを製造した。ペクチン-1～ペクチン-4 を含む皮膜液を用いて製造

したそれぞれのソフトカプセルを実施品 1～4 とし、ペクチン 5 を用いて製造したソフトカプセルを比較品とした。得られたソフトカプセルの皮膜の乾燥後の膜厚は 0.5 mm で、接着率（最薄部接着面厚さ÷平均的膜厚；目視による測定）は 60 % と、平板法によるカプセルとしては良好であった。

[0029] 得られたソフトカプセルについて、製剤性評価と腸溶性評価を行った。製剤性評価としては、皮膜液流動性（装置への注入における支障の有無）を調べ、◎を全く支障がない、○をほぼ支障がない、△をやや支障あり、×を支障あり不可とし、さらに、カプセル形成時の接着性（シート同士の接合面の溶着状態）を調べ、◎を非常に良好、○を良好、△をやや不良、×を不良とした。

[0030] また、腸溶性評価としては以下に示す崩壊試験により、第 1 液（37℃）を用いた崩壊試験による 120 分後の観察結果、○を崩壊なし、×を崩壊ありとし、第 2 液を用いた崩壊試験による 30 分後の観察結果、○をすべて崩壊、×を崩壊しないものありとした。

[0031] 製造したソフトカプセルの崩壊試験は文献（第 16 改正日本薬局方解説書 東京広川書店刊行 B589（2011））に記載の方法に準じた改良法により行った。崩壊試験器は NT-40H（富山産業社製）を用いた。関東化学社製試薬「崩壊試験第 1 液／溶出試験第 1 液」（pH 1.2）を用いた試験、関東化学社製試薬「崩壊試験第 2 液」（pH 6.8）を用いた試験をそれぞれ 18 個ずつ、補助盤なし（実施品 1～4）及び補助盤あり（実施品 2 のみ）で行った。カプセルが壊れた場合、又は、皮膜が開口、破損した場合を崩壊したものとした。

[0032] （結果）

製剤性、及び腸溶性を調べた結果を表 2 に示す。表 2 に示すように、製剤性について実施品 1～4 いずれも良好であった。また、腸溶性については、実施品 1～4（補助盤なしの場合）は第 1 液を用いた崩壊試験により、120 分後にも 18 個のソフトカプセル全てにおいて崩壊はみられず、新たなカプセルを使用した崩壊試験第 2 液を用いた試験により、5 分後には崩壊がみ

られ、30分後には18個のソフトカプセルがすべて崩壊した。また、実施品2（補助盤ありの場合）は第1液を用いた崩壊試験により、120分後にも18個のソフトカプセル全てにおいて崩壊はみられず、新たなカプセルを使用した崩壊試験第2液を用いた試験により、3分後には開口がみられ、30分後には18個のソフトカプセルがすべて崩壊した。

[0033] したがって、ゼラチンと、アミド化度が5～25%の低メトキシペクチンとを含有する腸溶性カプセル皮膜液を用いてソフトカプセルを打ち抜き法により製造することで、製剤性、及び腸溶性に優れたソフトカプセルを製造可能であることが明らかとなった。

[0034] [表2]

	ペクチン種類	製剤性評価		腸溶性評価	
		皮膜液流動性	接着性	第一液	第二液
実施品1	ペクチン-1	◎	○	○	○
実施品2	ペクチン-2	◎	○	○	○
実施品3	ペクチン-3	○	○	○	○
実施品4	ペクチン-4	◎	◎	○	○
比較品	ペクチン-5	△	△	×	—

実施例 3

[0035] [製剤性及び腸溶性試験2]

（ソフトカプセルの製造）

上記表1に示すペクチン-1、ペクチン-2、ペクチン-4それぞれ20質量部をグリセリン40質量部に分散し、温水（80℃）で溶解し、さらにゼラチン（300Bloom）79質量部、ゼラチン（200Bloom）21質量部を添加して70℃で溶解し、60メッシュ（目開き0.25mm）で濾過後に減圧脱泡してカプセル皮膜液を調製した。

[0036] 次に、平板式ソフトカプセル製造装置（富士カプセル社製）により、上記と同様の方法でMCTを内容物とするOval-5型ソフトカプセルを製造した。ペクチン-1、ペクチン-2、ペクチン-4を用いて作製したそれぞれのソフトカプセルを実施品5～7とした。

[0037] 得られたソフトカプセルについて、上記と同様に製剤性評価と腸溶性評価

を行った。結果を表3に示す。

[0038] [表3]

	ペクチン種類	製剤性評価		腸溶性評価	
		皮膜液流動性	接着性	第一液	第二液
実施品5	ペクチン-1	○	△	○	○
実施品6	ペクチン-2	○	△	○	○
実施品7	ペクチン-4	○	△	○	○

[0039] (結果)

実施品5～7において、製剤性における皮膜流動性については、実施品1、2、4と比較するとやや劣るものの、ほぼ支障がない程度であり、接着性については実施品1～4と比較するとやや劣っていた。一方、腸溶性については実施品1～4と同様に良好であった。

産業上の利用可能性

[0040] 本発明の腸溶性ソフトカプセルは、腸溶性及び製剤性に優れており、医薬品、栄養補助品、健康食品分野で利用可能である。

請求の範囲

- [請求項1] 以下の工程（a）及び（b）を備えたことを特徴とする腸溶性ソフトカプセルの製造方法。
- （a）ゼラチンと、アミド化度が5～25%の低メトキシペクチンとを含有する腸溶性カプセル皮膜液を調製する工程；
- （b）工程（a）で調製した腸溶性カプセル皮膜液を用いて、打ち抜き法によりカプセル内容物を被包する工程；
- [請求項2] ゼラチンのゼリー強度が160～300Bloomであることを特徴とする請求項1記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。
- [請求項3] 低メトキシペクチンのエステル化度が20～40%であることを特徴とする請求項1又は2記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。
- [請求項4] 腸溶性カプセル皮膜液が、ゼラチン100質量部に対して低メトキシペクチン30～35質量部を含有することを特徴とする請求項1～3のいずれか記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。
- [請求項5] 低メトキシペクチンをグリセリンに分散後温水に溶解し、次いでゼラチンを添加して溶解し、濾過後に減圧脱泡することを特徴とする請求項1～4のいずれか記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。
- [請求項6] 腸溶性カプセル皮膜の膜厚が0.3～1.2mmとなるように被包することを特徴とする請求項1～5のいずれか記載の腸溶性ソフトカプセルの製造方法。