界面とソフトカプセル

早川栄治

富士カプセル(株) 開発本部
〒418-0112 静岡県富士宮市北山4242-1

Studies of Soft Capsules in View of the Surface Interaction

Eiji Hayakawa

Head Office of Research and Development, Fuji Capsule Co.,Ltd.
4242-1, Kitayama, Fujinomiya-shi, Shizuoka 418-0112, Japan

Softgel capsules consist of a gelatin based shell or vegetable origin materials such as starch and carrageenan. They can be filled with liquids or pastes. Dynamic nature of the soft capsules affected by atmospheric condition or filled liquid is considered in view of the surface interaction.

Key words : soft capsule / gelatin / surface / membrane / sol-gel

1. はじめに

医薬品, 医薬部外品, 化粧品, 健康食品は有用成分を製剤という形にして, 市場に提供される. どういう製剤にするか, つまり製剤設計 (処方設計, 包装設計, 工程設計) をする上で, 有用成分の物性研究が基本となり, 最終製品の品質, 有効性, 安全性を担保することとなる. また同時に, 使う現場での利便性, 顧客満足を考えることが重要となっている. これらの研究の基本は, あらゆる状態を想定した相互作用の洞察力である. 成分分子は多くの状態で存在している. 原薬分子としての状態, 集合体としての状態, 周囲の環境分子や添加剤との相互作用の状態, 更に外界から受ける力や温度・pHの変化, 湿度や光の影響なども考慮する必要がある. 考える因子は無数にあるが, その中でも粒子の表面物性と界面を考慮して研究がなされる.

医薬品に関しての主な製剤形態は注射剤と錠剤, カプセル剤である. 最近は機能性の微粒子であるリポソームやマイクロカプセルなどのDDS製剤の開発

も活発である. 主薬となる分子は低分子から蛋白ペプチドなどの高分子まで幅広い. 注射剤は水溶液や凍結乾燥の形態で製剤化されるが, 局所的に見れば自己会合や異種会合した微粒子状態とみなされる. 錠剤は顆粒を圧縮, ハードカプセルは顆粒を充填, ソフトカプセルは液状或いは懸濁状溶液を充填して製造するが, いずれも微粒子の固まりとみなせる. 製剤を構成するものはマクロ的或いはミクロ的には微粒子であり, 界面現象の中で挙動している.

2. ソフトカプセルの製造方法と特徴

ソフトカプセル剤は, 可塑剤 (グリセリンなど) を添加したゲル形成皮膜基剤 (ゼラチンやカラギーナン) で, 有効成分を含む油性内容液を被包した剤形で, 医薬品, 医薬部外品, 化粧品, 健康食品, 一般食品など幅広い用途で使用されている (Fig. 1). 医薬品分野では, 内服固形剤, 直腸坐剤, 軟膏などに用いられている. ソフトカプセルの開発担当者は, 従来技術からの差別化を目指し, カプセル基剤の皮膜組成に関する研究や内容液に関する研究, 更に皮膜に内容物を封入するための技術開発に取り組んでいる. ソフトカプセルは, 柔軟性に富んだ比較的厚みのある皮膜で, 内容物を包んだ製剤である. その

Fig. 1 Two types of soft capsules (rotary stamp method and seamless drip method).

皮膜にはゾルーゲル転移能力のある高分子が使われている。その代表がゼラチンである。他にカラギーナンや寒天などが使われている。ゾルーゲル転移能を有する代表的な化合物をFig. 2に示す。ゼラチンは三重らせん構造、カラギーナンは二重らせん構造をとってゲル化すると報告されている。

内容物処方によって有効成分の生体内吸収が変わってくる。水溶性、脂溶性、水にも油にも溶けやすい両性、水にも油にも溶けにくい難溶性など、いろいろな成分がある。有効成分の特性を基に、治療効果や栄養効果をどの部位で発揮したいか、成分をどう送達するかを考え、ふさわしい剤形を選ぶことになる。

ソフトカプセルの製造工程は、皮膜液調製工程、内容物調製工程、充填成形工程の3工程に大きく分けられる。ゼラチン系皮膜液は、ゼラチンに精製水とグリセリンやソルビトール等の可塑剤を添加し、加温混合して調製する。皮膜液には必要に応じてパラオキシ安息香酸エステル（パラベン）等の防腐剤や色素、香料、矯味剤、等を添加する。ゼラチンを熱水で溶かしたゾルは25℃以下に冷却するとゲル化して皮膜を形成する。内容物調製工程では、有効成分の物性に応じて種々の工夫を行う。室温で液体の疎水性化合物はそのままソフトカプセルに充填が可能である。それ以外の場合には、疎水性基剤に溶解、懸濁、乳化、等の操作を行って内容物を調製する。内容物の基剤は、主に植物油や中鎖脂肪酸トリグリセリド等の油脂類が選ばれる。この他に親水性基剤であるマクロゴール等も使用可能である。カプセル内容物には必要に応じて香料、矯味剤、酸化防止剤等の安定化剤、微分散を維持するための界面活性剤や粘度維持剤等を添加する。充填成形工程では、皮膜液を冷却して形成された皮膜シートに内容物を充填してソフトカプセル形状に成形する。充填成形工

Fig. 2 Sol-gel transition of polymers used for softgel shell.

程には大きく、ロータリーダイ法とシームレス法（滴下法）がある。ロータリーダイ法は一對の円筒状の金型（ダイロール）を用いる。このダイロール間に2枚の皮膜シートを挟み込む。皮膜シートは金型の圧力で溶着されながら内容液が充填され、裁断されてカプセル形状に成形される。ダイロールが回転することによりこれらの操作が連続的に行われる。シームレス法はカプセル皮膜液（水溶性）と芯のカプセル内容物（油性）を同心の2重ノズルから油性の冷却液に吐出して界面張力により内容物を皮膜液で被包する方法である。この時、パルセータによる振動波を内容物に与えることによりカプセル滴が形成される。細管の内側の内容液が外側の皮膜液に表面張力の力で球形に封入される。シームレス法では、皮膜液と内容液との間に界面を形成することがポイントである。内容液の親水性が高いと皮膜液との間に界面が形成されない。この場合には、3重ノズル等の工夫を行う。シームレス法は、ロータリー法と異なり得られたソフトカプセルに継ぎ目がない¹⁾。

ソフトカプセル剤の主な特徴としては、▽液状・ペースト状の油性物を小型の固形剤にできる▽酸素透過性が低く、酸化しやすい薬物を安定化させられる▽熱や圧力を加えずに製剤化できる▽臭いや味をマスキングできる▽嚥下しやすいため、服用しやすい▽つやがあり、美しい▽溶液状態で経口投与できるため、薬物の吸収性を改善し、バイオアベイラビリティも向上させられる、などが挙げられる。その一方で、▽中身が液体と固体の混合物の場合、沈殿・分離することがある▽強い力が加わると割れてしまう、▽高温・高湿度に保管すると吸湿して変形することがある、などの問題点も挙げられている。

3. 界面から考察したソフトカプセル

製剤としてソフトカプセルを例に取り、製剤と界

Fig. 3 Mechanism of hydro-gel formation of ADR in aqueous solution.

面との関係を考察したい。ソフトカプセルは表面が高分子のハイドロゲル固体膜で、内部が液体である。固体膜は内側、外側に界面を持っている。外側で大気と接している。大気温度、湿度、微粒子や臭い物質等の影響を受けることになる。一方、内側は内容液と接している。内部の液体も固体膜との界面、媒体との界面、媒質同士の界面を有している。内容成分が皮膜に付着・吸着、移行、反応するなどの現象が観察されている。内容物に過酸化物質の高いもの、或いはアルデヒドを含む場合には、ゼラチン分子の重合が起こり崩壊遅延を起こすことが知られている。崩壊遅延を防止するために、皮膜にアミノ酸やフィチン酸を添加する、或いはゼラチン自体をコハク化ゼラチンに変更するなどの工夫が施されている²⁾。

内容液自体も保存中に相分離や凝集、結晶成長、自己会合、異種会合などの界面化学的变化が観察されている。油の中での相分離を防止する方法として、固形ワックスを添加して液の粘性を上げるという対策が取られている。結晶成長の例としてはCoQ10が挙げられる。CoQ10は油性の化合物であり、医薬や健康食品用ソフトカプセルに配合されている。加温して油に溶解させソフトカプセルに充填されたものを、低温で保存すると針状結晶の粗大塊を析出する。内容液の液性を工夫することにより粗大塊析出の防止対策がとられている。このように、運動が抑制されている高粘性の油の中でも結晶が成長する現象は良く観察されている。マイトマイシンCの坐剤は、微結晶として油性基剤に分散して調製しても、保存中に固体状油脂の中で移動して大きな針状結晶に成長する。ミクロな観点から、溶解と再結晶を繰り返して結晶成長するメカニズムが想定される。

凍結乾燥注射剤の例ではあるが、主薬であるドキソルビシン塩酸塩（以下ADR）は食塩を添加すると

水溶液中で自己会合が促進され、含水ゲル構造を形成した。同じ π 電子系を持つメチルパラベンを処方すると、これと異種会合をすることによりドキソルビシンの自己会合が抑制されている（Fig. 3）³⁾。

内容成分が皮膜の内側に付着する現象もある。内面付着では、蛋白・ペプチドがプラスチックバイアルやガラス容器、或いはろ過用フィルターに吸着する現象が良く知られている。静電気力や疎水結合による界面付着である。この現象を抑制するために、保護コロイドや界面活性剤が処方されている。

4. 高齢化社会に対応した製剤と製剤的工夫

高齢化社会を迎えて、嚥下障害や識別性の問題がクローズアップされている。ソフトカプセルの開発においても使用利便性を考えた製剤開発が試みられている。ソフトカプセルが有するマスキング効果により、成分の臭いや苦み・酸味を消したり、フルーツ味などに味付けしたりすることで、小児・高齢者にフレンドリーな製剤を開発している。更に、口腔内で速やかに崩壊・溶解する工夫、形状を小さくする工夫などがなされている。代表的なソフトカプセル製剤を以下に紹介する。

4.1 植物性皮膜カプセル

動物由来の素材であるゼラチンにはプリオンのリスクや宗教上の問題もあり、植物由来のゲル化剤を皮膜として用いる研究開発がなされている。すでにカラギーナンや寒天などを皮膜とするソフトカプセルが製品化されている。

4.2 ナノ粒子を封入したカプセル

数十 μm ～数百 μm のマイクロカプセルや、さらに小さなナノカプセルがある。これらは目に見えないか小さ過ぎて取扱いが困難なものであるが、ソフトカプセルの中に封入することで、服用できるようになる、或いは取扱いが容易になる。

また、従来のソフトカプセル剤は、脂溶性物質が成分として選ばれてきたが、最近では水溶性物質を疎水性界面活性剤でコーティングし、水溶性物質の表面を脂溶化させてソフトカプセルに封入する製剤技術も開発されている。九州大学の後藤雅宏教授が開発した「ソリッド・イン・オイル (S/O)」がある。これまで水溶性成分については、生体膜を透過させることが難しいものであった。それは生体膜が疎水性で、水溶性成分に対するバリアーの役目をしているからである。生体膜の代表に皮膚がある。水溶性成分は皮膚から吸収させることが難しいものである。

Fig. 4 Outline of external lubrication tableting system.

が、水溶性成分の表面をS/Oによって油性化し、疎水性基剤の中に水溶性物質を封入することが可能になった。例えば、ビタミンCを油性ナノコーティングすることで油に可溶化し、皮膚に浸透させるものである。既に化粧品では実用化されている。このように、水溶性化合物をS/O化して油性基剤にナノ分散しソフトカプセルに充填することが可能である^{4,5)}。

4.3 自己乳化型内容物カプセル

内容物中に水を含まないが、水と接触すると自然に乳化する処方である。水性基剤、油性基剤、界面活性剤等を一定比率で混合することにより調製される。免疫抑制剤であるシクロスポリンで実用化されている。非自己乳化の溶解処方より、自己乳化型処方の方が微小エマルジョンの広い表面積に由来して高いバイオアベイラビリティと低い吸収のバラツキを示している。

4.4 口腔内速崩壊型カプセル

高齢化社会に対応するための製剤的工夫の一つが口腔内速崩壊錠である。口腔内速崩壊錠の技術は、PTPポケットのような鋳型に液を流して乾燥する鋳型錠技術、湿潤状態の錠剤を乾燥して製する湿製錠技術、唾液で速やかに崩壊するように工夫した一般錠技術、可食性フィルムを用いたフィルム型技術、等がある。ソフトカプセルにおいても皮膜の成分を工夫することにより、口腔内で速やかに崩壊する製剤が得られている。ゼラチンのグレードと量、ペクチンの添加などの工夫により、通常処方では37℃の水中で5～10分の崩壊時間が2分以内までに短縮されている。ロータリー品、シームレス品共に口腔内速崩壊ソフトカプセルが開発されており口中清涼剤や口臭防止剤に適用されている。一方、通常処方に比して吸湿性が高いために、吸湿防止包装が施され

ている。

医療現場では特に錠剤において、この口腔内速崩壊錠化の流れがある。以下に、一般錠型技術の例として、外部滑沢打錠法による口腔内速崩壊錠の製造方法を記載する。

前記したようにADRの凍結乾燥製剤で明らかになったが、粒子の表面に高粘性のゲル状構造が形成されると内部への水の浸透が抑制される。一般の錠剤でも同じような現象が起きている。錠剤の内部に水が浸透しにくいと、添加されている崩壊剤の機能が発揮されにくく、これが通常の錠剤の崩壊に時間のかかる原因である。この考察を基に、外部滑沢打錠法による口腔内速崩壊錠が開発された。従来の多孔質化して水の浸透速度を高める理論とは異なり、水が浸透した時に高粘性ゲル構造を形成しないで速やかに水が内部に浸透して崩壊する錠剤である。この方法では錠剤の処方化に際して、賦形剤として粘性の低い物質のみを用いる。また、錠剤全体を親水性に保つために水の浸透を抑制する作用のある滑沢剤を内部添加しない。一般の高速乾式打錠では打錠前顆粒に疎水性の滑沢剤を内部混合しないと打錠時に顆粒が臼杵表面にスティッキング現象を起こして製造ができない。これを解決するためにスティッキング防止に有効な極く少量の滑沢剤を打錠時に外部から臼杵部に噴霧する装置、外部滑沢打錠機を開発した (Fig. 4)。得られた錠剤は高い錠剤硬度を有し、かつ口腔内に存在する唾液が錠剤内部に速やかに浸透することができ、10秒程度の口腔内崩壊時間を示すことができた (Fig. 5)⁶⁾。

4.5 微小カプセル

mmオーダーの微小な形状のソフトカプセルに成分を封入し、これをハードカプセルやゼリー、ガム、スティック包装などに充填数を調節して一剤形とするものである。投与量の調節が望まれる場合に有用なソフトカプセルである。

ソフトカプセルに割線を入れて2分割する技術は実質的にはないが、形状を工夫して端部分をひねって切り (ツイストオフ)、セルフカットする形状は化粧品分野で実績がある。セルフカット型ソフトカプセルは、ロータリー型ソフトカプセルの形状を工夫することにより先端部分を指でねじ切って切り口から中身を押出すことのできる製剤である。一回使い捨て、携帯に便利、廃棄が容易などのメリットがある。主に化粧品分野で使われている。

錠剤では投与量を調節する形態として割線錠や分割錠という技術がある。これは錠剤を2分割することが容易のように錠剤に割線を入れるものであるが、

Fig. 5 Disintegration mechanism of ES (easy to swallow) tablet.

指で上から押せば2分割できる分割錠の技術が開発された。錠剤は微小な顆粒を圧縮成形して製造するが、内部構造は均一ではなく組成や形状によって硬度に種々の分布があることが知られている。酵素活性の圧力失活測定、NMR、スピナナアイザーによるドリル圧力測定法などがある。できるだけ内部構造が均一で、製造工程中に割れや欠けなどの問題を起こさないような錠剤の設計がなされている。

高齢者でも指で押すことにより簡便に分割できる割線錠、いわゆる分割錠の設計に取り組んだ。この分割錠の目標機能は、割線面の表裏に関係なく均一に分割でき、識別性や取扱い性も良好であること。また、フィルムコーティングをした場合にも均一に2分割されること。更に衛生的にも好ましいように、PTP包装された上から指で押しても2分割されること。更に、製造方法がバリデーションされて工場での大量生産に耐えるものであることである。均一性の指標は重量変動係数5%未満とした。

主薬、乳糖、でんぷん系賦形剤を合成高分子を結合剤として造粒し、滑沢剤を混合して打錠し素錠を得た。この素錠に分割錠用に開発したフィルムコーティング組成でコーティングして試料錠剤を作製した。錠剤形状は下杵の曲率Rと、上杵の形状を変化させて検討した。分割性の指標となる分割錠硬度に関しては、通常の径方向の硬度に加え厚み方向の硬度も測定した。また、PTP中に包装された状態での厚み方向の硬度も測定した。同時に10錠について分割後の重量変動係数を求めた。最終的にスクリーニングされた形状はオリジナルなもので、M型断面分割錠と呼んでいる。これは、目標としていた機能を全て満たすものであった。分割錠の形状の最適化には、コンピュータシミュレーションの技術を用いた。錠剤を微小な球体の集合体とみなして、球体同士の反発や変形も考慮した離散要素法により分割メカニ

Fig. 6 Simulation of lower punch shape for scored tablet.

ズムをシミュレーションし、可視化ソフトで画像化して形状と分割性の関係を求めた。錠剤の中心部をスライス状に切り出してそれを平板で押して分割するシミュレーションを行った。上からの平板の力に応じて力積が蓄積され、構成球が赤色に変化することが可視化された。打錠試験結果と合わせて考える時、分割性は支点を中心として割線を広げようとする横向きの力が強いほど良好となった。この横向きの力は下杵のRが12 mm前後の時に最大となった。コンピュータシミュレーションによる計算結果は実際の測定でも同様な結果となり、コンピュータシミュレーションは錠剤形状の最適化に有用であることが示された (Fig. 6)^{7,8)}。

以上述べた如く錠剤の形状設計に際しては、分割硬度、摩損性、重量変動、内部構造などの各種の物性研究を行い、更に多変量解析とコンピュータシミュレーションを行った。その結果、割線の両サイドに凹部がある上杵と、比較的小さなRを持つ下杵の組み合わせによる形状で目的を達成できることが分かった。このM型断面分割錠は球を基本形状要素としているため、製造工程中、打錠時の割れ欠けやフィルムコーティング時の2錠重なりの問題がなく、生産効率も高い (Fig. 7)。

4.6 ゲルビーズ

ソフトカプセルの一種であるが、皮膜と中身が一体化した形状をしている。化粧品では、寒天球のマトリックス中にビタミン類を分散させたものが製品化されている。

4.7 腸溶性カプセル

化合物によっては胃で失活したり、胃の粘膜を荒らしたりするものがある。このような化合物や腸で

Fig. 7 Shape of new scored tablet

効果を発現させたい化合物に対して腸溶性カプセルも開発されている。腸溶性ソフトソフトカプセルには、胃内溶解性ソフトカプセルの表面に腸溶性皮膜をコーティングする方法と、ソフトカプセル基剤そのものが腸溶性機能を有している方法がある。

5. おわりに

以上、界面との関わりからソフトカプセルの開発研究を紹介した。ソフトカプセル剤は、19世紀はじめにフランスの Mothes によって発明され、可塑剤（グリセリンなど）を添加した皮膜基剤（ゼラチンやカラギーナン）で、有効成分を含む油性内容液を被包した剤形である。Mothes の発明から約 200 年を経て、ソフトカプセルは服用し易く環境に優しい剤形として今新たに見直されている。界面化学を基礎にしたサイエンスを基に、「安全性」「有効性」「品質」「コスト」「スピード」を意識し、新たな発想と技術への挑戦が続けられている。

文 献

- 1) 永井恒司, 園部 尚 編集, 早川栄治, 他著: 製剤化のサイエンス—基礎と CMC—薬学教育モデル・コアカリキュラム C16 分野, 174 (2010), じほう社
- 2) 鈴木直人, 早川栄治, 下川義之, 白石澄廣: 軟カプセル剤の崩壊遅延防止技術「F-CAPS」製剤機械技術研究会誌, 15(3), 213-219 (2006)
- 3) Hayakawa E, Furuya K, Kuroda T, Moriyama M, Kondo A: Viscosity study on the self-association of doxorubicin in aqueous solution, *Chem. Pharm. Bull.*, 39(5), 1282-1286 (1991)
- 4) Tahara Y, Honda S, Kamiya N, Piao H, Hirata A, Hayakawa E, Fujii T, Goto M: A solid-in-oil nanodispersion for transcutaneous protein delivery, *J. Control. Release*, 131, 14-18 (2008)
- 5) 後藤雅宏, 早川栄治, 平田彰彦, 山下 健, 水野恒政,

河原清彰, 柳 裕啓: 薬物のナノコーティング(S/O)技術を利用した化粧品 ASPION CE, *Membrane*, 34 (3), 159-161 (2009)

- 6) Hayakawa E, Ota M, Goto T, Ito K, Morimoto K, Watanabe Y, Iwase Y, Hiruta S, Kuroda T, Yamamoto H: New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth developed by the low-viscous hydrophilic theory, *Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 25, 812-813 (1998)
- 7) 木越 誠, 早川栄治, 辻 裕: 製剤工学の離散要素シミュレーション—混練工程と錠剤の分割過程—, 第 36 回夏期シンポジウム講演論文集, 55-56 (2000)
- 8) Ito A, Fukumuro K, Miura S, Hayakawa E: Evaluation of dividing properties of novel film-coated scored tablets, *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, 25, 231-238 (1999)

(Received 22 April 2011;

Accepted 23 May 2011)

著者略歴

早川 栄治 (はやかわ えいじ)

- 1974 年 3 月 京都大学大学院薬学研究科修士課程修了
- 1974 年 4 月 協和発酵工業株式会社医薬研究所製剤研究部 研究員
南カリフォルニア大学派遣
薬学博士
- 1998 年 4 月 同上, 医薬総合研究所製剤研究所 所長
本社医薬開発本部部長
本社薬制本部医薬品質保証部 部長
- 2004 年 4 月 富士カプセル株式会社入社
ASPION 株式会社神戸 R&D センター 一長 (2009 年 2 月まで)
財団法人応用生化学研究所 所長 (2010 年 6 月まで)
- 2011 年現在 富士カプセル株式会社 取締役開発副本部長
株式会社バイオメディクス 開発部長