

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-12195

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月19日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 47/14		A 6 1 K 47/14	C
9/22		9/22	G
9/48		9/48	S

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平9-169069

(22) 出願日 平成9年(1997) 6月25日

(71) 出願人 000209049

沢井製薬株式会社

大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

(72) 発明者 大園 博志

大阪府守口市藤田町5丁目2番10号

(72) 発明者 佐藤 聖之

大阪府大阪市旭区赤川2丁目9番7-203号

(72) 発明者 山田 正幸

兵庫県川西市大和西2丁目11番地の6

(74) 代理人 弁理士 小谷 悦司 (外2名)

(54) 【発明の名称】 徐放性マトリックス剤、徐放性カプセル剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 薬効成分を長時間持続的に安定して放出させることのできる徐放性カプセル剤を、短時間で効率よく製造することのできるマトリックス剤を提供する。

【解決手段】 ポリグリセリン脂肪酸エステル、および常温で流動性の油を含有する徐放性マトリックス剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリグリセリン脂肪酸エステル、および常温で流動性の油を含有することを特徴とする常温で半固形状の経口用徐放性マトリックス剤。

【請求項 2】 ポリグリセリン脂肪酸エステル 1 重量部に対し、常温で流動性の油を 0.1 ~ 1.0 重量部含有するものである請求項 1 に記載の徐放性マトリックス剤。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載のマトリックス剤に薬効成分が分散又は溶解している徐放性薬剤。

【請求項 4】 請求項 3 に記載の薬剤をカプセルに充填したものである徐放性カプセル剤。

【請求項 5】 ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび常温で流動性の油を加温して溶解した後、薬効成分を加えて分散又は溶解したものをカプセルに充填することを特徴とする徐放性カプセル剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、常温で半固形状の経口用徐放性マトリックス剤、および該マトリックス剤をカプセルに充填したカプセル剤及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】カプセル剤は、以下の様な利点があるので、錠剤と共に固形製剤の主流として、広く使用されている。

①薬物がゼラチンに包まれているので、不愉快な味や匂いを感じることがなく、服用し易い。

②カプセルからの薬物の溶出が迅速に行われる。カプセル内の顆粒に適切なコーティングを施せば、徐放性製剤の設計も可能である。

③カプセルに多彩な着色を施すことができ、製品の鑑別、確認が容易で効率の良い調剤ができる。

④多量の添加剤を必要とせず、小さなカプセルにおさめ、服用しやすくすることができる。

【0003】この様なカプセル剤の利点を生かしつつ、薬効成分を長時間持続的に安定して放出させる、所謂放出制御性カプセル剤の提供が検討されている。しかしながら、従来繁用されている方法は、前記②に記載の如く、顆粒に適切なコーティングを施す方法であり、コーティングするのに時間がかかりかかるという欠点があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記事情に着目してなされたものであり、その目的は、薬効成分を長時間持続的に安定して放出させることのできる徐放性カプセル剤及びその製造方法を提供すると共に、該カプセル剤を短時間で効率よく製造することのできる徐放性マトリックス剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決し得た本

発明の徐放性マトリックス剤は、ポリグリセリン脂肪酸エステル、および常温で流動性の油を含有するところに要旨を有するものである。上記マトリックス剤は、常温で半固形状のものであり、ポリグリセリン脂肪酸エステル 1 重量部に対し、常温で流動性の油を 0.1 ~ 1.0 重量部含有することが好ましい。該マトリックス剤に薬効成分が分散又は溶解している徐放性薬剤や、該薬剤をカプセルに充填した徐放性カプセル剤も本発明の範囲内に包含される。

【0006】また、上記課題を解決し得た本発明の徐放性カプセル剤の製造方法とは、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび常温で流動性の油を加温して溶解した後、薬効成分を加えて分散又は溶解したものをカプセルに充填することに要旨を有するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明者らは、薬効成分を長時間持続的に安定して放出させることのできる徐放性カプセル剤を提供すべく鋭意検討した。その結果、徐放成分（ポリグリセリン脂肪酸エステル）を含有する常温で半固形状のマトリックス剤に薬効成分を分散又は溶解させてなる薬剤をカプセルに充填してカプセル化すれば、所期の目的が達成できることを見出し、本発明を完成したのである。

【0008】即ち、本発明は、徐放性カプセル剤を提供するに当たり、従来の如くコーティング顆粒をカプセルに充填するのではなく、薬効成分が分散している分散液をカプセルに充填することに着目してなされたものであり、常温で半固形状のマトリックス剤を用いてカプセル剤を製造した点に、その技術的思想を有する。

【0009】尚、特開平 2 - 223533 には、常温で固体のマトリックス中に薬効成分を分散させた放出制御性製剤が開示されている。しかし、上記公報は服用のし易さ、服用量の調整し易さ等の観点から、細粒剤または顆粒剤を製造することを最大の目的としており、その為に、常温で固体のマトリックスを用いている。換言すれば、上記公報の技術的思想は、常温で固体のマトリックス剤を用いて細粒剤または顆粒剤を製造する点にある。

【0010】これに対して本発明の徐放性マトリックス剤は、常温で半固形状であり、カプセル剤の製造に適切なマトリックスとすべく、所定の成分を配合したものであり、常温で固体のマトリックスを用いる上記公報に記載の製剤（細粒剤または顆粒剤）とは、その技術的思想および構成を異にすると言うことができる。

【0011】尚、同公報においてもカプセル剤を製造している。しかしながら、その方法は、常温で固体のマトリックス中に薬効成分を分散させて細粒剤を製造してから、該細粒剤等をカプセルに充填する、というものである。従って、上記公報に記載の放出制御性カプセル剤にしても、特定の細粒剤または顆粒剤に成型してからカプセルに充填しているに過ぎず、製剤化するには長時間を

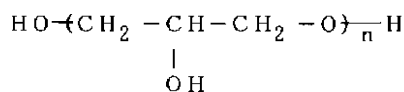
要するという欠点がある。又、半固形のマトリックス剤と比較してカプセル内容物の重量バラツキが起こりやすく、充填密度が小さくなるため、同じ重量のものを充填するにもカプセルが大きくなってしまふ。更に2種以上の異なる顆粒を充填して溶出を制御する場合、ロット間のバラツキが大きいため所定の溶出パターンを示しにくい。

【0012】この様に本発明のマトリックス剤は、常温で半固形状であるところに最大の特徴がある。本発明における「半固形状」の程度は、例えばスプレッドメーターによる展延試験を行って薬剤のレオロジーを評価した場合、常温(25℃)での該薬剤の広がり程度が約13~45mmのものを意味する。このスプレッドメーターを用いた展延試験は、物質の粘性と変形に関するレオロジーを評価するのに繁用される試験法であり、2枚の平行板の間に試料をはさみ、上部平行板(ガラス板)を落下させた後の所定時間における試料の広がり(直径)を測定するものである。詳細な試験法を後記する実施例に記載する。以下、本発明のマトリックス剤を特徴付ける成分について説明する。

【0013】①ポリグリセリン脂肪酸エステル
ポリグリセリン脂肪酸エステルは、ポリグリセリンと脂肪酸のエステル化物である。ポリグリセリンは例えば下式

【0014】

【化1】



【0015】で示される化合物である。上記ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、上式中、nが2~10、好ましくは3~7のものが用いられる。具体的には、トリグリセリンジカプリレート、デカグリセリンモノカプリレート、トリグリセリンジカプレート、ジグリセリンモノラウレート、テトラグリセリンモノラウレート、ヘキサグリセリンモノラウレート、デカグリセリンモノラウレート、ジグリセリンモノオレエート、トリグリセリンジオレエート、テトラグリセリンモノオレエート、テトラグリセリンジオレエート、テトラグリセリンペンタオレエート、ヘキサグリセリンモノオレエート、ヘキサグリセリンペンタオレエート、デカグリセリンモノオレエート、デカグリセリンセスキオレエート、デカグリセリンデカオレエート、デカグリセリントリオレエート、デカグリセリンヘプタオレエート、トリグリセリンジリノレート、テトラグリセリンジリノレート、ヘキサグリセリンジリノレート、ヘプタグリセリンモノリノレート、ジグリセリンモノステアレート、テトラグリセリンモノステアレート、テトラグリセリントリステアレート、テトラグリセリンペンタステアレート、デカグリセリンモノステアレート、デカグリセリンデカステアレー

ト、ヘキサグリセリンモノステアレート、ヘキサグリセリンセスキステアレート、ヘキサグリセリントリステアレート、ヘキサグリセリンペンタステアレート、デカグリセリントリステアレート、デカグリセリンペンタステアレート、デカグリセリンヘプタステアレート、デカグリセリンジステアレート、ジグリセリンモノパルミテート、テトラグリセリンモノパルミテート、テトラグリセリントリパルミテート、テトラグリセリンペンタパルミテート、ヘキサグリセリンモノパルミテート、ヘキサグリセリンセスキパルミテート、ヘキサグリセリントリパルミテート、ヘキサグリセリンペンタパルミテート、デカグリセリンモノパルミテート、デカグリセリンデカパルミテート、ヘキサグリセリンモノミリステート、デカグリセリンモノミリステート、テトラグリセリンヘキサベヘネート、テトラグリセリンポリリシノレート、ヘキサグリセリンポリリシノレート等が挙げられる。なかでも好ましいのは、ヘキサグリセリンモノラウレート、デカグリセリンモノラウレート、テトラグリセリンモノステアレート、テトラグリセリントリステアレート、テトラグリセリンペンタステアレート、ヘキサグリセリンモノステアレート、ヘキサグリセリントリステアレート、ヘキサグリセリンペンタステアレート、デカグリセリンモノステアレート、デカグリセリンデカステアレート、テトラグリセリンモノオレエート、テトラグリセリンペンタオレエート、ヘキサグリセリンモノオレエート、ヘキサグリセリンペンタオレエート、デカグリセリンモノオレエート、デカグリセリンデカオレエートである。上記のポリグリセリン脂肪酸エステルは、単独で使用しても良いし、2種以上を併用しても構わない。

【0016】②常温で流動性の油(以下、単に油と略記する場合がある)

本発明に用いられる油としては、粘度が1~500cp(センチポアズ)、より好ましくは1~200cp、更に好ましくは5~100cpのものをを用いることが推奨される。

【0017】具体的には例えば、植物油(オリーブ油、ゴマ油、小麦胚芽油、サフラワー油、大豆油、トウモロコシ油、ヒマシ油、ヒマワリ油、綿実油、ラッカセイ油、ナタネ油、ウイキョウ油、ハッカ油、ローズ油、サフラワー脂肪酸、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40等)、流動パラフィン、中鎖脂肪酸エステル(中鎖脂肪酸トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、トリカプリリン、トリカプリル酸グリセリン、セスキオレイン酸ソルピタン、トリオレイン酸ソルピタン、モノラウリン酸ソルピタン、ポリソルベート40、ポリソルベート80等)、脂肪酸(オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等)等が挙げられる。

【0018】なかでも、オリーブ油、大豆油、小麦胚芽油、トウモロコシ油、流動パラフィン、中鎖脂肪酸トリ

グリセリド、ミリスチン酸イソプロピルの使用が推奨される。上記の油は、単独で使用しても良いし、2種以上を併用しても構わない。

【0019】本発明に用いられる油の量は、マトリックス中に含まれる他の必須成分である前記ポリグリセリン脂肪酸エステルの種類や量、使用する薬効成分の種類等によって変化し得、所望の放出特性が得られる様、適宜選択することができるが、ポリグリセリン脂肪酸エステル1重量部に対し、常温で流動性の油を0.1~10重量部含有させることが好ましい。より好ましくは0.5重量部以上、更により好ましくは、1重量部以上である。一方、10重量部を超えると所望の徐放効果が得られない等の問題がある。より好ましくは7重量部以下、更により好ましくは、4重量部以下である。

【0020】この様に本発明のマトリックス剤は、上記①および②の成分を必須成分として含有するものであり、常温で半固形状である為、カプセル剤の製造に好適に用いられる。即ち、本発明の徐放性カプセル剤は、上記マトリックス剤に薬効成分が分散又は溶解している徐放性薬剤をカプセルに充填したものである。

【0021】本発明に用いられる薬効成分としては、カプトプリル、リシノプリル、フロセミド、塩酸プロプラノロール、酒石酸メトプロロール、ピンドロール、ウラピジル、塩酸カルテオロール、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸プナゾシン、塩酸ピントロロール、プラゾシン、フェロジピン、メチルドーバ等の血圧降下剤；硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモール、ニフェジピン、塩酸エタフェノン、トラピジル、ニコランジル、シ克蘭デレート、ベラパミル、シンナリジン等の血管拡張剤；ジゴキシン、ナドロール、ジソピラミド、塩酸イソプロテレノール、塩酸アセプトロール、塩酸アルブレノロール、キニジン、メキシレチン、塩酸インデノロール等の強心剤、不整脈用剤；硫酸モルフィン、硫酸コデイン、メベリジン、アセトアミノフェン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェナンナロルフィン、ジクロフェナク、フェナセチン、ケトプロフェン、インドメタシン等の鎮痛薬；インシュリン、イソファンインシュリン、プロタミン亜鉛インシュリン懸濁液、グロビン亜鉛インシュリン、伸張インシュリン亜鉛懸濁液、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミドおよびクオルプロバミド等の低血糖症薬；ドキシピン、トラゾドン等の抗うつ薬；トリアゾラム、テマゼパム、クloralアゼパート、アルプラゾラム、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、ヒドロキシジン、プラゼパム、ブタルピタール等の催眠鎮静剤、抗不安剤；ペントキシフィリン、メシル酸ジヒドロエルゴ

製剤例 1

成 分	配合量
カプトプリル	20g
乳糖	50g

トキシシ、塩酸ニカルジピン、塩酸ニモジピン、塩酸メクロフェノキサート、ニコチン酸トコフェロール等の循環器用剤等が挙げられる。より好ましい薬剤としてはカプトプリル、リシノプリル、塩酸プロプラノロール、アセトアミノフェン、ジクロフェナク、フェナセチン、ジアゼパム、ロラゼパム等が挙げられる。

【0022】上記薬効成分の量は、その種類によって、或いは使用するマトリックス剤の種類等によっても変化し得、所望の放出特性が得られる様、適宜選択することができるが、ポリグリセリン脂肪酸エステル1重量部に対し、0.01~5重量部とすることが好ましい。より好ましくは、0.1~3重量部、更により好ましくは0.2~2重量部である。

【0023】更に、本発明のカプセル剤には、通常のカプセル剤の製造に用いられる各種添加剤を適宜使用することができる。具体的には、賦形剤（乳糖、D-マンニトール、白糖などの糖類；結晶セルロースなどのセルロース類；トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプンなどのデンプン類；クエン酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの増粘剤；カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウムなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸などの滑沢剤；グリセリン、濃グリセリンなどのグリセリン類；ラウロマクロゴール、ポリオキシエチレンラウリルエーテルなどのポリオキシエチレンエーテル；ステアリルアルコール、セタノールなどの固形油脂）、着色剤（三酸化鉄、食用色素等）、保存剤（p-ヒドロキシ安息香酸類等）等が挙げられる。

【0024】次に、本発明の徐放性カプセル剤を製造するには、上記ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび油を加温して溶解した後、薬効成分、および必要に応じて各種添加剤を適切な量加えて分散又は溶解したものをカプセルに充填し、冷却すれば良い。カプセル剤の種類については特に限定されず、ゼラチンカプセルに充填して硬カプセル剤にしても良いし、弾力性のあるゼラチン膜で被包成型して軟カプセル剤にしてもよい。

【0025】以下本発明を実施例によってさらに詳細に説明するが、下記実施例は本発明を限定する性質のものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更して実施することはいずれも本発明の技術的範囲に含まれるものである。

【0026】

【実施例】

7

クエン酸	2 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 0 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1 0 0 g
テトラグリセリンモノステアレート	4 0 g
ラウロマクロゴール (B L - 2 5)	5 g
ステアリルアルコール	5 g
全量	2 6 0 g

テトラグリセリンモノステアレート (理研ビタミン (株) 製ポエム J - 4 0 8 1)、中鎖脂肪酸トリグリセリド (日本油脂 (株) 製パナセート 8 1 0)、ラウロマクロゴール (日光ケミカル (株) 製) 及びステアリルアルコールを加温して溶解した後、カプトプリル、乳糖、*

*クエン酸及びヒドロキシプロピルセルロースを加えて分散したものをカプセルに充填し、冷却することにより硬カプセル剤を得た。
【 0 0 2 7 】

製剤例 2

成 分	配合量
カプトプリル	5 g
乳糖	2 0 g
クエン酸	1 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 g
テトラグリセリンモノステアレート	1 0 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	4 5 g
全量	1 0 0 g

テトラグリセリンモノステアレート及び中鎖脂肪酸トリグリセリドを加温して溶解した後、カプトプリル、乳糖、クエン酸及びヒドロキシプロピルセルロースを加え

て分散したものをカプセルに充填し、冷却することにより硬カプセル剤を得た。
【 0 0 2 8 】

製剤例 3

成 分	配合量
カプトプリル	5 g
乳糖	2 0 g
クエン酸	1 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 g
テトラグリセリンモノステアレート	1 5 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	4 0 g
全量	1 0 0 g

製剤例 2 において、テトラグリセリンモノステアレートの量を 1 5 g に増量し、中鎖脂肪酸トリグリセリドの量を 4 0 g に低減したこと以外は前記製剤例 2 と同様にし

て硬カプセル剤を得た。
【 0 0 2 9 】

製剤例 4

成 分	配合量
カプトプリル	5 g
乳糖	2 0 g
クエン酸	1 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 g
テトラグリセリンモノステアレート	2 0 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	3 5 g
全量	1 0 0 g

製剤例 2 において、テトラグリセリンモノステアレートの量を 2 0 g に増量し、中鎖脂肪酸トリグリセリドの量を 3 5 g に低減したこと以外は前記製剤例 2 と同様にし

て硬カプセル剤を得た。
【 0 0 3 0 】

製剤例 5

成 分	配合量
-----	-----

9

10

リシノプリル	5 g
乳糖	4 0 g
デカグリセリントリステアレート	1 5 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	4 0 g
全量	1 0 0 g

デカグリセリントリステアレート及び中鎖脂肪酸トリグリセリドを加温して溶解した後、リシノプリル及び乳糖を加えて、分散したものをカプセルに充填し、冷却する *

* ことにより硬カプセル剤を得た。

【 0 0 3 1 】

製剤例 6

成 分	配合量
ロラゼパム	5 g
乳糖	4 0 g
ヘキサグリセリントリステアレート	1 5 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	4 0 g
全量	1 0 0 g

ヘキサグリセリントリステアレート及び中鎖脂肪酸トリグリセリドを加温して溶解した後、ロラゼパム及び乳糖を加えて、分散したものをカプセルに充填し、冷却する

ことにより硬カプセル剤を得た。

【 0 0 3 2 】

製剤例 7

成 分	配合量
フェナセチン	5 g
乳糖	5 g
テトラグリセリンモノステアレート	3 0 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	6 0 g
全量	1 0 0 g

テトラグリセリンモノステアレート及び中鎖脂肪酸トリグリセリドを加温して溶解した後、フェナセチン及び乳糖を加えて、分散したものをカプセルに充填し、軟カプセル剤を得た。

【 0 0 3 3 】

比較製剤例 1

成 分	配合量
カプトプリル	5 g
乳糖	2 0 g
クエン酸	1 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 g
テトラグリセリンモノステアレート	3 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	5 2 g
全量	1 0 0 g

製剤例 2 において、テトラグリセリンモノステアレートの量を 3 g に低減し、中鎖脂肪酸トリグリセリドの量を 5 2 g に増量したこと以外は前記製剤例 2 と同様にして

硬カプセル剤を得た。

【 0 0 3 4 】

比較製剤例 2

成 分	配合量
カプトプリル	5 g
乳糖	2 0 g
クエン酸	1 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 g
テトラグリセリンモノステアレート	1 g
中鎖脂肪酸トリグリセリド	5 4 g
全量	1 0 0 g

製剤例 2 において、テトラグリセリンモノステアレートの量を 1 g に低減し、中鎖脂肪酸トリグリセリドの量を

5.4gに増量したこと以外は前記製剤例2と同様にして硬カプセル剤を得た。

【0035】実施例1

本実施例では、マトリックス成分として用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルおよび油の含有量を種々変化させた場合における、薬物の溶出率に及ぼす影響を調べた。

*

【0036】具体的には、前記製剤例2～4（本発明例）及び比較製剤例1,2を用い、日局溶出試験法（パドル法）に従い、試験液として水500mlを使用し、回転数100r.p.m.で溶出試験を行った。得られた結果を表1に併記する。

【0037】

【表1】

製剤例		製剤例2	製剤例3	製剤例4	比較製剤例1	比較製剤例2
カプトプリル		5	5	5	5	5
賦形剤 ¹⁾		40	40	40	40	40
ポリグリセリン脂肪酸エステル ²⁾		10	15	20	3	1
油 ³⁾		45	40	35	52	54
溶出率 (%)	1時間	46.7	35.9	24.0	98.5	99.5
	3時間	83.7	62.1	47.5	99.8	99.9
	7時間	99.9	89.8	74.4	100.2	99.9

注：1) =乳糖、クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース

2) =テトラグリセリンモノステアレート

3) =中鎖脂肪酸トリグリセリド

【0038】表1から明らかな通り、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよび油の含有量が本発明で規定する範囲を満足する例（製剤例2～4）は、徐放性に優れているのに対し、本発明の範囲を満足しない例（比較製剤例1,2）では、短時間で薬物が溶出してしまい、所望の徐放特性が得られなかった。

【0039】実施例2

本実施例では、ポリグリセリン脂肪酸エステルによる徐放効果を確認する為に、ポリグリセリン脂肪酸エステルを用いた本発明例（前記製剤例1）と、モノグリセリン脂肪酸エステルを用いた比較例（比較製剤例3）における溶出率を、種々の条件下で、且つ保存日数を変化させて調べた。

【0040】表2に示す組成からなる比較例は以下の手順で製造した。モノステアリン酸グリセリン、中鎖脂肪

30

酸トリグリセリド、ラウロマクロゴール（日光ケミカル（株）製）及びステアリルアルコールを加温して溶解した後、カプトプリル、乳糖、クエン酸及びヒドロキシプロピルセルロースを加えて分散したものをカプセルに充填し、冷却することにより比較例の硬カプセル剤を得た。この様にして得られた各製剤につき、各条件下〔35℃、75%相対湿度（RH）、冷所、室温〕における溶出試験を実施例1と同様にして行った。

【0041】得られた結果を表3に示す。このうち、35℃、75%RHの条件下における薬物溶出率の経時変化をグラフ化して図1に示す。図中、(a)は本発明例における経時変化を、(b)は比較例における経時変化を夫々表したものである。

【0042】

【表2】

40

	本発明例 (製剤例1)	比較例 (比較製剤例3)
カプトプリル	20	20
クエン酸	20	20
ヒドロキシプロピル セルロース	20	20
乳糖	50	50
中鎖脂肪酸トリグリセ リド	100	100
グリセリンモノステア レート	-	40
テトラグリセリンモノ ステアレート	40	-
ラウロマクロゴール (BL-25)	5	5
ステアリルアルコール	5	5
合 計	260	260

【0043】

【表3】

保存条件		本発明例			比較例		
		1時間	3時間	7時間	1時間	3時間	7時間
35℃, 75%RH	0	31.9	57.5	81.3	31.7	59.4	90.5
	1カ月	34.5	58.6	82.8	34.5	66.9	101.3
	2カ月	34.1	59.8	83.4	33.3	63.7	94.6
	4カ月	33.6	60.0	85.2	29.5	56.1	83.3
	6カ月	34.5	58.1	77.0	28.1	52.6	76.6
	8カ月	33.7	56.9	79.3	20.8	40.9	61.9
冷 所	0	31.9	57.5	81.3	31.7	59.4	90.5
	1カ月	30.4	52.4	76.3	33.9	63.6	94.9
	2カ月	31.5	56.9	80.5	33.4	61.6	93.4
	4カ月	31.3	56.6	81.8	32.9	60.1	91.2
	6カ月	30.4	54.6	80.7	33.2	60.6	89.7
	8カ月	29.7	53.4	77.3	32.4	59.3	88.6
室 温	0	31.9	57.5	81.3	31.7	59.4	90.5
	4カ月	32.1	58.3	82.4	32.4	61.5	92.5
	8カ月	32.8	57.9	81.8	30.1	56.8	84.7

【0044】これらの結果より以下の様に考察することができる。徐放成分としてポリグリセリン脂肪酸エステルを用いた本発明例では、いずれの条件下においても保存月数による差は見られず、製造直後と概ね同程度の溶出率が長期間持続して得られた。

【0045】これに対して、徐放成分としてポリグリセリン脂肪酸エステルの代わりにモノステアリン酸グリセリンを用いた比較例では、冷所では、保存月数による差はあまり見られなかったものの、35℃、75%RHの条件下になると、保存月数による差が顕著に見られた。

特に、7時間における溶出率（図中の○）に関しては、1カ月目に薬物の溶出率が一旦上昇した後、2～8カ月目にかけて徐々に減少していくパターンが見られ、高温高湿下における安定性が悪いことが分かる。

【0046】実施例3

本実施例では、本発明における「常温で半固形」の程度を、スプレッドメーターによる展延試験を行って評価した。まず、スプレッドメーター（RIGOSHA MFG CO., LTD）に表4に示す種々の半固形試料を充填した（充填量0.43cm³、充填径10mm）

後、ガラス板（重さ：165g）を落下させ、25mm落下1分後の充填試料の広がり程度（直径）を測定した。その結果を表4に併記する。

【0047】

【表4】

試料	直径 (mm)		
	1回目	2回目	3回目
本発明製剤	16	15	16
白色ワセリン	34	33	32
吸水軟膏	28		
粘土	13		

【0048】尚、充填試料として固形の顆粒や粉を用いた場合は、飛散してしまい、測定できなかった。また、錠剤等の様にひと塊になったものを用いると、延展しなかった。一方、液体試料を充填すると、充填時や測定時に隙間から流出してしまう為、測定自体が不可能である。

【0049】

【発明の効果】本発明の徐放性マトリックス剤を用いれば、薬効成分を長時間持続的に放出することのできる徐

放性カプセル剤を提供することができる。従って、例えば主薬を消化管内で徐々に放出させることが可能である。しかも、本発明カプセル剤を、高温高湿、室温、冷所といったいずれの保存条件下で保存したとしても、製造直後の溶出率を長期間持続させることができるので、安定性に極めて優れるものである。

【0050】更に、本発明マトリックス剤の使用により、下記①～⑤の効果も得られる。

- ①液状薬物を賦形剤に吸着させずに充填することができるので、カプセルの小型化を図ることができる。
- ②薬物を均一に分散し易い為、充填量を均等にすることができる。
- ③薬物は油状賦形剤に分散しており、空気や水との接触を断つことができるので、不安定薬物であっても安定化することができる。
- ④飛散し易い粉末を半固形状のマトリックスにすることにより、製剤工程での安全性を高めることが可能である。
- ⑤水に難溶性で吸収され難い薬物を賦形剤に溶解することにより、バイオアベイラビリティを改善することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例2における薬物溶出率の結果を示すグラフである。

【図 1】

