

# 2021年度 北陸大学特別研究助成【 挑戦的・基盤的研究 】 報告書

代表者	所属	薬学部	職位	准教授	氏名	高野 克彦
-----	----	-----	----	-----	----	-------

研究課題名	ソフトカプセルの軟化・破損の定量化の検討
-------	----------------------

交付額	600,000	円
-----	---------	---

## 研究成果の概要

ソフトカプセルの軟化は、(湿度変化に伴うカプセル表面の)水分活性の変化として捉えると、極めて合理的に説明しうることが明らかとなった。高湿度条件においてカプセル内容物が水溶性であるような場合には、水分はカプセル皮膜をすり抜け内容物にまで入り込む。少なくともカプセル皮膜は、環境中の水分による影響をカプセル内容物へ伝えるのを1週間程度は遅らせる効果を持ち得ているようである。さらにこのことは、カプセル製造過程における乾燥過程に照らし合わせると、カプセルが二相性に軟化傾向を示すことと無関係ではない(乾燥過程において、まず内容物から水分が抜け、追って皮膜から水分が抜ける)ものと推測される。

## 研究目的

本研究を実施した暁には、1カプセルたりとも無駄なソフトカプセルを生じさせないこと、さらには超高齢社会化している日本の財政に微々たるところではあるが、貢献することを最終的な目的とするものである。このことを実現するために新たな視点として「水分活性」という観点から、ソフトカプセルの軟化・破損を定量的に説明しようとするのが、本研究の直接的に目的とするところである。そしてこのことにより逆説的にソフトカプセルが変形してしまう条件の社会への周知につなげたいと考えている。

カプセルの軟化の要因が、高温多湿であることは疑いの余地のないところと考えている。しかし、これまでの我々の研究において、湿度変化とカプセルの軟化の間にはタイムラグが存在し、湿度という指標だけではこの「軟化」を説明できない問題が生じていた。湿度以外の水分の指標として、日本薬局方においても試験法の一つとして、食品成分試験法としても採用されている水分活性に着目し、軟化を説明しうることが可能か検討することとした。食品成分試験法においては、食品中で微生物が利用しうる水分、食品中の自由水分の含有率を表す尺度、と説明されている。すなわち、湿度、水分含量、自由水分は互いに連関するが、軟化をより説明しうるのは自由水分、すなわち水分活性ではないか、という仮説のもと、本研究助成により水分活性測定装置を購入することで、水分活性を指標としたカプセルの軟化および破損の測定に取り組むことにした。

さらには、ソフトカプセルの内容物が水溶性である場合と推察されるが、二相性の軟化(はじめの数日で大きく軟化、引き続き数週間かけて緩やかに軟化)を示すことに対する根拠を得たいと考えた。

本研究計画では、以上の内容を明らかにするための3本柱として(1)水分活性の測定と水分吸着等温線の作成、(2)一包化フィルムの透湿性の測定、(3)デュロメーターによるソフトカプセルの硬度の測定を行うことで、「水分活性」によるソフトカプセルの軟化・破損の定量化を説明しようと考えた。

## 研究の方法

ソフトカプセルの水分活性の測定を、本助成により購入した水分活性測定装置を用いて行った。対象は、2020年前半に剤形切り替えのため販売中止となったニフェジピンカプセル(以下、先発品の名称よりアダラートと略す)、およびトコフェロールニコチン酸エステルカプセル(以下、ユベラと略す)とした。カプセル内容物、その代表と思われるマクロゴール400についても、同様に測定した。

温度は25℃で固定とし、相対湿度約30%ないし約90%に調製したデシケーター内で所定の期間保管し、対象物の重量、および水分活性の測定に用いた。なお、本研究で用いた水分活性測定装置は、温度制御機能を持たないことから、計測時の温度も併せて確認した。なお、ソフトカプセルはPTP包装のまま、相対湿度約30%、室温の条件下で5日間以上保管したものを、試験直前にPTP包装から取り出して実験に供した。デシケーター内での保管時の環境測定には、USBメモリ型温湿度計、および超小型温湿度計を使用した。

## 研究成果

2種類のソフトカプセル（ユベラ、およびアダラート）について、25 °C、相対湿度約30%ないしは約90%の条件に所定の期間保管したのち、カプセルの持つ水分活性および重量の変化を測定した。いずれのカプセルにおいても、25 °C/相対湿度約30%（以下、30%RH；温度は25 °C固定のため、以下、記載は省略）で保管した場合に、3週間の保管期間中、カプセルの重量、および水分活性にほとんど変化は認められなかった。これはPTP包装内での環境を含めももとの保管条件が、試験における保管条件と近かったことに起因しているものと考えられる。これに対し、90%RHで保管した場合には、いずれのカプセルにおいても経日的なカプセル重量と水分活性の増加が認められた。特に、アダラートの重量は顕著な変化が認められた。

そもそもこれらの水分活性を測定するに至ったのが、湿度変化に伴うカプセルの硬さの変化（軟化）とその重量変化との間に時間差があった（保管初期に重量変化に先行して軟化する）ことによる。このため、カプセルの軟化と水分活性の変化との関係性を明らかにすることとした。併せて、アダラートの顕著な重量変化の原因を明らかにすることとした。

まず、90%RHの条件で保管し、同じタイミングで測定したカプセルの硬さと水分活性をプロットすると、カプセルの種類によらず、極めて強い負の相関がある（水分活性が大きいほど、カプセルは柔らかい、ないしは柔らかくなる；相関係数はいずれも-0.9以下）ことを示していた。

アダラートの顕著な重量変化の原因として、カプセル内容物に着目した。カプセル内容物の各成分の割合は明らかにされていないが、その主成分と思しきマクロゴール400、およびカプセル内容物自体をカプセルより取り出し、カプセル本体と同様の温湿度条件で保管後、同様に重量、水分活性を測定した。マクロゴールの重量は90%RHの条件でやはり大きく変動し、温湿度環境に応じた水分活性の変化を示した。アダラートの内容物が、90%RHにおいて大きな重量の増加が認められ、かつ水分活性も温湿度環境に応じた変化を示したのに対し、ユベラの内容物は、90%RHの条件での結果がいずれも大きな値を示すものの、アダラートやその内容物で見られるような顕著な変化は認められなかった。このことは、主成分であるトコフェロールニコチン酸エステルに加え、これを溶かし込むカルナウバロウやグリセリン脂肪酸エステルのような添加物を含む内容物全体として油性であることと関係しているように推測された。

すなわち、カプセル皮膜はゼラチンを主体としたものであり、水分を透過する。しかし、内容物が油性主体のものであれば、仮に皮膜が水分を透過しても内容物は水分を受け入れず、かつ、水分の変動は皮膜におけるものに限られるため大きくない。これに対し、水溶性の内容物の場合、皮膜を透過してきた水分が内容物にまで入り込むため、水分の変動は皮膜にとどまらず、内容物にまで影響が及ぶものと推察された。

であれば、皮膜の役割は何か、ということで以下の2つの検討をおこなった。カプセルを90%RHの条件で21日間保管したのち、30%RHの条件に移し替えるとカプセル重量はどう変化するか、という検討がまず一つ。さらに、カプセル内容物を取り出してから所定の条件で保管した場合と、所定の条件で保管したカプセルから取り出した内容物の水分活性および重量の変化である。

90%RHの条件で21日間保管したユベラの重量は一定程度上昇するものの、30%RHの条件に移し替えると7日後の時点では、試験開始時点と同程度の重量に戻っている。これに対し、アダラートの場合には、30%RHの条件に移し替えたのち、重量は減少傾向に転じるものの、7日後の時点では重量は戻りきらず、21日後の時点ではほぼ試験開始の重量にまで戻っていた。このことは、アダラートが二相性に軟化する（数日のうちにある程度急激な軟化を示したのちに、数週間かけて緩やかに軟化する）ことと無関係ではないように推測された。

カプセル内容物を取り出してから所定の条件で保管した場合と、所定の条件で保管したカプセルから取り出した内容物の水分活性および重量の変化を観察すると、いずれのカプセルにおいても皮膜の有無に関わらず、湿度環境に応じ同様の変化の傾向を示した。アダラートの場合には、カプセル内容物を取り出してから90%RHの条件で保管した場合の方が水分活性の変化が先行する、すなわち皮膜が存在することで少なくとも数日間の水分変化を遅らせる効果が認められたのに対し、30%RHの条件で保管した場合、この変化にタイムラグは認められなかった。もともと、30%RHの条件は測定開始時の条件に近いことから変化量が大きくないことも影響したものと推測される。

一包化フィルムの透湿性の測定、デュロメーターによるソフトカプセルの硬度の測定については、今年度実施しており、このうち一包化フィルムの透湿性の測定に用いるフィルム切断の型をものづくりLab.にて作らせていただいている。

## 主な発表論文等