

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5940869号  
(P5940869)

(45) 発行日 平成28年6月29日(2016.6.29)

(24) 登録日 平成28年5月27日(2016.5.27)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 35/744 (2015.01)	A 6 1 K 35/744
A 6 1 K 35/745 (2015.01)	A 6 1 K 35/745
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36
A 6 1 K 9/62 (2006.01)	A 6 1 K 9/62
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 3 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-96763 (P2012-96763)	(73) 特許権者	301049744
(22) 出願日	平成24年4月20日 (2012.4.20)		日清ファルマ株式会社
(65) 公開番号	特開2013-224273 (P2013-224273A)		東京都千代田区神田錦町一丁目2 5 番地
(43) 公開日	平成25年10月31日 (2013.10.31)	(74) 代理人	110002170
審査請求日	平成27年1月5日 (2015.1.5)		特許業務法人翔和国际特許事務所
		(74) 代理人	100076532
			弁理士 羽鳥 修
		(72) 発明者	竹本 有貴
			埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡五丁目3 番 1 号
			日清ファルマ株式会社健康科学研究所内
		(72) 発明者	酒井 秀之
			埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡五丁目3 番 1 号
			日清ファルマ株式会社健康科学研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸内環境改善有核錠製剤及びハードカプセル製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中心錠と、該中心錠の周囲に形成された乳酸菌（ただしビフィズス菌を除く）を含む外層とからなる有核錠製剤において、

前記中心錠は、ビフィズス菌を含む錠剤と、該錠剤の表面に施されたコーティング基材とからなり、該コーティング基材の最外層がキトサン膜であり、前記外層の表面に耐酸性皮膜が施されていることを特徴とする有核錠製剤。

【請求項 2】

ビフィズス菌を含み、且つ表面にキトサン膜が施されている錠剤と、乳酸菌（ただしビフィズス菌を除く）とが内包されたカプセルを有し、該カプセルの表面に耐酸性皮膜が施されていることを特徴とするハードカプセル製剤。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の製剤を含有する食品、医薬品又は動物用飼料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、小腸から大腸にかけて適切な部位でビフィズス菌及び乳酸菌などの菌を提供することが可能な腸内環境改善有核錠製剤及びハードカプセル製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ビフィズス菌を口から服用して、消化管下部、特に大腸まで到達させるには強い殺菌作用をもつ胃酸を通過する必要があるが、ビフィズス菌は、胃酸などの低pH環境では生存することができないことが知られている。したがって、ビフィズス菌をそのまま服用した場合には、生菌のままその活躍の場である大腸まで到達させることは困難であり、十分な医療効果乃至保健効果が得られないという問題があった。

【0003】

大腸まで有効成分を到達させようとする試みは以前よりなされており、高分子であるキトサンでカプセルを成形して、これに有効成分を配合してなる製剤や、特許文献1には、キトサンをコーティング液として、固形製剤を被覆してなる製剤が提案されている。しかしながら、これらの製剤は、大腸までいかに有効成分を到達させるかということを目的としたものであり、小腸で働く乳酸菌などを一緒に配合することは困難であった。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】再表2008-075448号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、小腸から大腸にかけて適切な部位でビフィズス菌及び乳酸菌などの菌を放出することができる製剤を提供することにある。

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

前記目的を達成するため、本発明者らは鋭意検討した結果、以下のような知見を得た。即ち、有核錠において、中心錠にビフィズス菌を配合した錠剤を製し、その錠剤にキトサンコーティングを施すか、又はヒドロキシプロピルセルロース、シェラックなどのコーティングを施した上にキトサンコーティングを施す。その錠剤を中心錠とし、その他の小腸で活性を有する成分とともに通常の製法により有核錠を製する。この有核錠の表面に更に耐酸性などのコーティングを施すことにより、品質の優れたコスト低減された錠剤を得ることが可能となることを突き止めた。この順に被覆することにより、耐酸性皮膜により胃をそのまま通過し、小腸で耐酸性皮膜が溶解・崩壊して小腸で活性を有する成分が放出し、次いでキトサン含有皮膜で保護された中心錠がそのまま大腸へ移行し、ビフィズス菌を大腸で放出させる技術を有するという知見である。

30

【0007】

また、前記記載のキトサンコーティングを施した中心錠を用い、ハードカプセルに乳酸菌などとともに中心錠を投入し、一緒の内容物とするものである。

この後、ハードカプセルの緘口部をバンドシールを行い、通常の方法にて耐酸性コーティングを施し腸溶性製剤とする。この順に被覆することにより、耐酸性皮膜により胃をそのまま通過し小腸で耐酸性皮膜が溶解・崩壊し、乳酸菌が放出し、次いでキトサン含有皮膜で保護された中心錠がそのまま大腸へ移行し、ビフィズス菌を大腸で放出させる技術を有するという知見である。

40

【0008】

本発明は、前記知見に基づいてなされたもので、下記の有核錠製剤及びハードカプセル製剤を提供することにより、前記目的を達成したものである。

中心錠及び該中心錠の周囲に形成された外層からなる有核錠製剤において、中心錠にビフィズス菌を含み、且つ中心錠の表面にキトサン膜が施されていることを特徴とする有核錠製剤。

ビフィズス菌を含み、且つ表面にキトサン膜が施されている錠剤（即ち前記中心錠）を充填したことを特徴とするハードカプセル製剤。

【発明の効果】

【0009】

50

本発明の有核錠製剤及びハードカプセル製剤は、ビフィズス菌を効率よく大腸に届けるシステムで、且つ腸溶性コーティングが小腸で溶解して乳酸菌などの菌を放出し、更に大腸でキトサン膜が溶解してビフィズス菌を放出し、小腸から大腸にかけて適切な部位で乳酸菌やビフィズス菌を提供することが可能である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

まず、本発明の有核錠製剤について、該有核錠製剤を構成する中心錠及び外層を（中心錠の説明）及び（外層の説明）の項に分けて以下に説明する。

【0011】

（中心錠の説明）

本発明の有核錠製剤の中心錠は、ビフィズス菌を有効成分として含むものである。該ビフィズス菌としては、人に対して有用な作用をもたらすものである限り特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、ビフィドバクテリウム（*Bifidobacterium*）属のビフィドバクテリウム ロンガム（*B. longum*）、ビフィドバクテリウム ビフィダム（*B. bifidum*）、ビフィドバクテリウム ブレーベ（*B. breve*）、ビフィドバクテリウム アドレセンティス（*B. adolescentis*）、ビフィドバクテリウム インファンティス（*B. infantis*）、ビフィドバクテリウム アニマリス（*B. animalis*）、ビフィドバクテリウム シュードロンガム（*B. pseudolongum*）などが挙げられる。これらの中でも、ビフィドバクテリウム ロンガム（*B. longum*）、ビフィドバクテリウム ビフィダム（*B. bifidum*）、ビフィドバクテリウム ブレーベ（*B. breve*）が、生菌のまま大腸に到達させ、且つ生体に有害な作用を示さず、整腸作用などの有益な効果を期待できるという観点から好ましい。

【0012】

中心錠の打錠については、従来のもを用いることができ、その製造も従来法により行うことができる。

中心錠のコーティングは、通常のコーティング基材を用いても良いが、最外層にキトサン膜を製することが必須である。コーティング基材としては、キトサン、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、アルキルセルロース（例えば、メチルセルロースなど）、ヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、大豆多糖類（ヘミロース）が用いられる。

また、カルボキシメチルエチルセルロース（CMC）、メタクリル酸コポリマー、トウモロコシ蛋白ツエイン（ゼイン）、精製セラック、白色セラック、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）などが腸溶性基材として挙げられ、公知の方法によりコーティングを施すことができる。

【0013】

最外層のキトサン膜を形成するキトサンとしては、その脱アセチル化度や分子量に特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。キトサンの脱アセチル化度としては、60モル%以上が、酸への溶解性及びコーティング法への適性の点で、好ましい。

【0014】

最外層のキトサン膜は、キトサンコーティング液を、中心錠の表面に塗布したり、噴霧したりすることにより、形成される。

例えば、流動層造粒コーティング装置（フローコーター、フロイント産業株式会社製）、遠心転動造粒コーティング装置（CFグラニューレーター、グラニューレックス、フロイント産業株式会社製）、複合型造粒コーティング装置（スパイラフロー、フロイント産業株式会社製）、糖衣フィルムコーティング装置（ハイコーター、アクアコーター：フロイント産業株式会社製）、通気式コーティング装置（パウレックコーター：株式会社パウレック社製）などの各種コーティング装置を用いて、中心錠を装置内で流動させ、乾燥空気を給気させつつ、スプレーなどを用いて中心錠の表面に前記キトサンコーティング液を噴霧

10

20

30

40

50

し、コーティングする方法が挙げられる。

キトサンコーティング液としては、フロイント産業株式会社製の製品名：キトコートなどの市販品を用いることもできる。

【0015】

前記キトサン膜には、キトサン以外に、必要に応じて更にその他の成分（例えば、乳化剤や増粘剤など）を含有させることもできる。

【0016】

中心錠の大きさ及びキトサン膜の厚さは特に制限されるものではないが、中心錠の大きさは、通常、直径3～10mmとすると良く、好ましくは直径5～7mmである。キトサン膜の厚さは、質量比として通常、錠剤に対し約0.5～2.5%程度とするとよく、好ましくは0.8～1.5%程度である。

10

【0017】

（外層の説明）

本発明の有核錠剤の外層となる組成物には、乳酸菌などの小腸で活性を有する成分などを配合しても良く、通常の機能成分を配合しても良い。

乳酸菌としては、ガッセリ（*L. gasseri*）、アシドフィルス（*L. acidophilus*）、ラムノーサ（*L. rhamnosus*）、フェカリス菌、ラブレ菌、乳酸菌R1E粉末、菌属名としてラクトバチルス属、エンテロコッカス属、ストレプトコッカス属などが用いられる。なお、本発明で用いる乳酸菌には、前述のビフィズス菌は含まれない。

20

必要に応じて、これ以外の結合剤、滑沢剤、崩壊剤、賦形剤など、製剤に通常用いられる種々の成分を配合することができる。

【0018】

結合剤としては、食品や医薬品に使用できるものであれば特に制限はないが、プルラン、ゼラチン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、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、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルアルコール（PVA）が好ましい。結合剤の配合量は、所望の外層の物性により異なるが、外層中、通常0.05～2.0質量%程度とすることが好ましい。

【0019】

滑沢剤としては、食品や医薬品に使用できるものであれば特に制限はないが、ショ糖エステル類、ステアリン酸の塩、乾燥でんぷん、タルクなどが好ましい。滑沢剤の配合量は、所望の外層物性により異なるが、外層中、通常0.01～1.0質量%程度とすることが好ましい。

30

【0020】

崩壊剤としては、食品や医薬品に使用できるものであれば特に制限はないが、寒天、加工澱粉、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース及びその塩、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷん類、ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロースが好ましい。崩壊剤の配合量は、所望の外層物性により異なるが、外層中、通常1～3.0質量%程度とすることが好ましい。

40

【0021】

賦形剤としては、食品や医薬品に使用できるものであれば特に制限はなく、その配合量は、所望の外層の物性により異なるが、外層中、通常1～9.9質量%程度とすることが好ましい。乾燥でんぷん類、還元麦芽糖、粉糖、オリゴ糖、フラクトオリゴ糖、ブドウ糖、ガラクトース、果糖、ラフィノース、乳清発酵物、ショ糖脂肪酸エステル、還元パラチノース、セルロース、リン酸水素カルシウム、無水ケイ酸、乳糖、デキストリン、植物油脂、カゼイン、脱脂粉乳、ガム類及び食物繊維類などを賦形剤として適宜用いても良い。

【0022】

本発明の有核錠剤の外層となる組成物には、本発明の効果を妨げない限り、上記成分に加えて、更に必要に応じて、着色剤（例えば、酸化チタン、ベンガラ、タール系色素な

50

ど)、不透明化剤、香料など、錠剤の製造に通常使用される添加剤を配合することができる。

#### 【0023】

本発明の有核錠剤は、前記の中心錠及び外層となる組成物を用いる以外は常法により製造することができる。例えば、通常の打錠用顆粒の製法に従い、外層の成分を元に顆粒組成物を製造し、これを常法により、中心錠と共に打錠すれば、本発明の有核錠剤を得ることができる。打錠にあたっては有核打錠機を用いてもよい。

また、湿式造粒法で有核錠用外層顆粒組成物を製造する場合は、攪拌造粒機に原料粉末を投入し、よく混合した後、結合液を投入して練合し、適当な乾燥機で乾燥すればよい。このとき原料粉末と同時に中心錠を粉末で添加してもよいし、中心錠を結合液に溶解して添加してもよい。打錠は通常の有核打錠機を用いればよい。

なお、本発明の有核錠剤には、ビフィズス菌、乳酸菌以外の例えばパラチノース、ラフィノース、大豆オリゴ糖、ラクチュロースなどのオリゴ糖を中心錠及び/又は外層に含有させても良い。

#### 【0024】

次に、本発明のハードカプセル剤について説明する。

本発明のハードカプセル剤は、充填物として、「ビフィズス菌を含み、且つ表面にキトサン膜が施されている錠剤」、即ち前述した本発明の有核錠剤における中心錠を充填した組成物である。

#### 【0025】

本発明のハードカプセル剤には、前記錠剤(中心錠)と共に、乳酸菌などの小腸で活性を有する成分などを充填しても良く、通常の機能成分を配合しても良い。該乳酸菌としては、前述した本発明の有核錠剤の外層に配合しても良い乳酸菌と同様の乳酸菌が挙げられる。

#### 【0026】

また、本発明のハードカプセル剤には、必要に応じて、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、賦形剤など、製剤に通常用いられる種々の成分を配合することができる。これらの結合剤、滑沢剤、崩壊剤、賦形剤などの種々の成分としては、前述の(外層の説明)において例示したものと同様ものが挙げられる。

さらに、本発明のハードカプセル剤には、ビフィズス菌、乳酸菌以外の例えばパラチノース、ラフィノース、大豆オリゴ糖、ラクチュロースなどのオリゴ糖を充填しても良い。

#### 【0027】

本発明の有核錠剤及びハードカプセル剤は、さらにその表面を耐酸性皮膜でコーティングを施すことが好ましい。該耐酸性皮膜は、腸溶性基材コーティング液を用い、製剤の表面をコーティングすることにより形成される。

耐酸性皮膜の厚さは、質量比として通常、製剤の重量に対し0.3~8%程度とするとよく、好ましくは約0.8~5%程度である。

#### 【0028】

腸溶性基材コーティング液としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、メタクリル酸コポリマー、シェラックなどが挙げられる。

また、コーティング装置としては、例えば、フィルムコーティング装置であればハイコーターミニ型、フロイント産業株式会社製)、通気式コーティング装置(パウレックコーター:株式会社パウレック社製)などが挙げられる。

#### 【0029】

本発明の有核錠剤及びハードカプセル剤は、各種の食品、医薬品及び動物用飼料に添加することができる。添加時機は特に制限されるものではなく、食品、医薬品及び動物用飼料の製造前に原料に添加してもよく、製造工程中に添加してもよく、製造後に添加してもよい。

#### 【実施例】

## 【 0 0 3 0 】

以下、実施例及び比較例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 3 1 】

## 〔実施例 1〕

ビフィズス菌末（森永乳業株式会社製）100g、乾燥馬鈴薯澱粉（松谷化学工業株式会社製）100g及び結晶セルロース（旭化成株式会社製）85gを5分間混合し、次いでシュガーエステルS-370F（リョウトー製）15gを添加して1分間混合し、通常の錠剤の製法により、1粒当たり100mgの錠剤を製造し、中心錠を得た。得られた中心錠の外観は綺麗であり、また製造時にスティッキングなどのトラブルもなかった。

10

次に、中心錠にコーティングを行う為、キトサン濃度が2質量%になるようにキトサン（日本水産株式会社製）を酢酸水に溶解し、グリセリン（花王株式会社製）を加え十分に攪拌してキトサンコーティング液とした。調製したキトサンコーティング液を、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型パン（フロイント産業株式会社製）を用いて、フィルムコーティングし、キトサンの質量が錠剤重量に対して、1.0質量%に相当する量のキトサン膜を製した。コート後にカルナウバロウを微量塗布した。

## 【 0 0 3 2 】

この中心錠を打錠機RTM-S36-DC（株式会社菊水製作所製）を用いて有核錠剤を製した。中心錠1粒に対して、外層の配合は、乳酸菌rie（オリエンタル酵母株式会社製）30mg、還元麦芽糖（三菱商事フードテック株式会社製）100mg、結晶セルロース（旭化成株式会社製）85mg、乾燥馬鈴薯澱粉70mgとし、これらを5分間混合し、更にシュガーエステルS-370F（リョウトー製）15gを添加し、1分間混合し、通常の錠剤の製法により、1粒当たり400mgの錠剤を製造し、有核錠剤を得た。得られた有核錠剤の外観は綺麗であり、また製造時にスティッキングなどのトラブルもなかった。

20

## 【 0 0 3 3 】

前記有核錠剤にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）（信越化学工業株式会社製）と、グリセリン脂肪酸エステル（イーストマン・ケミカル・カンパニー（eastman chemical company）社製、マイバセット9-45）とをエタノール溶液に溶解し、腸溶性基材コーティング液を調製した。前記腸溶性基材コーティング液を用い、HPMCPの質量が錠剤質量に対して1.5質量%となるようにコーティングした。なお、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型（フロイント産業株式会社製）を用いた。HPMCPコート後にカルナウバロウを微量塗布した。

30

このようにして、製剤の表面を耐酸性皮膜でコーティングを施した有核錠剤を得た。

## 【 0 0 3 4 】

## 〔実施例 2〕

ビフィズス菌末（森永乳業株式会社製）100g、乾燥馬鈴薯澱粉（松谷化学工業株式会社製）100g及び結晶セルロース（旭化成株式会社製）85gを5分間混合し、次いでシュガーエステルS-370F（リョウトー製）15gを添加して1分間混合し、通常の錠剤の製法により、1粒当たり100mgの錠剤を製造し、中心錠を得た。得られた中心錠の外観は綺麗であり、また製造時にスティッキングなどのトラブルもなかった。

40

次に、中心錠にコーティングを行う為、キトサン濃度が2質量%になるようにキトサン（日本水産株式会社製）を酢酸水に溶解し、グリセリン（花王株式会社製）を加え十分に攪拌してキトサンコーティング液とした。調製したキトサンコーティング液を、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型パン（フロイント産業株式会社製）を用いて、フィルムコーティングし、キトサンの質量が錠剤重量に対して、1.0質量%に相当する量のキトサン膜を製した。コート後にカルナウバロウを微量塗布した。

## 【 0 0 3 5 】

この中心錠を打錠機RTM-S36-DC（株式会社菊水製作所製）を用いて有核錠製

50

剤を製した。中心錠1粒に対して、外層の配合は、乳酸菌 r i e (オリエンタル酵母株式会社製) 30 mg、還元麦芽糖(三菱商事フードテック株式会社製) 100 mg、結晶セルロース(旭化成株式会社製) 85 mg、乾燥馬鈴薯澱粉 70 g とし、これらを5分間混合し、更にシュガーエステル S - 370 F (リョウトー製) 15 mg を添加し、1分間混合し、通常の錠剤の製法により、1粒当たり400 mg の錠剤を製造し、有核錠製剤を得た。得られた有核錠製剤の外観は綺麗であり、また製造時にスティッキングなどのトラブルもなかった。

#### 【0036】

得られた有核錠製剤に、脱色シェラック(株式会社岐阜セラック製造所製)と、グリセリン脂肪酸エステル(イーストマン・ケミカル・カンパニー(eastman chemical company)社製、マイバセット9-45)とをエタノール溶液に溶解して調製した腸溶性基材コーティング液を、シェラックの質量が錠剤質量に対して1.0質量%となるようにコーティングした。なお、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型(フロイント産業株式会社製)を用いた。シェラックコート後にカルナウバロウを微量塗布した。

10

このようにして、製剤の表面を耐酸性皮膜でコーティングを施した有核錠製剤を得た。

#### 【0037】

##### 〔実施例3〕

ビフィズス菌末(森永乳業株式会社製) 100 g、乾燥馬鈴薯澱粉(松谷化学工業株式会社製) 100 g 及び結晶セルロース(旭化成株式会社製) 85 g を5分間混合し、次いでシュガーエステル S - 370 F (リョウトー製) 15 g を添加して1分間混合し、通常の錠剤の製法により、1粒当たり80 mg の錠剤を製造し、中心錠を得た。得られた中心錠の外観は綺麗であり、また製造時にスティッキングなどのトラブルもなかった。

20

次に、中心錠にコーティングを行う為、キトサン濃度が2質量%になるようにキトサン(日本水産株式会社製)を酢酸水に溶解し、グリセリン(花王株式会社製)を加え十分に攪拌してキトサンコーティング液とした。調製したキトサンコーティング液を、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型パン(フロイント産業株式会社製)を用いて、フィルムコーティングし、キトサンの質量が錠剤重量に対して、1.0質量%に相当する量のキトサン膜を製した。コート後にカルナウバロウを微量塗布した。

#### 【0038】

この中心錠をLIQFIL super 40 型全自動カプセル充填機を用いて、2号HPMCカプセルに乳酸菌末(森永乳業株式会社製) LAC-343 を1カプセル中100 mg 充填し、続けてコーティングを施した中心錠を1粒投入しカプセルのキャップを施した。

30

中心錠及び乳酸菌を内包したカプセルに対して、そのキャップ部の緘口部を一定幅でボディ部の表面とキャップ部の表面にボディ部とキャップ部との円周方向にバンドシールを2回塗布し、嵌合部を封緘した。この封緘したカプセルに対して、脱色シェラック(株式会社岐阜セラック製造所製)と、グリセリン脂肪酸エステル(イーストマン・ケミカル・カンパニー(eastman chemical company)社製、マイバセット9-45)とをエタノール溶液に溶解して調製した腸溶性基材コーティング液を、シェラックの質量が錠剤質量に対して1.0質量%となるようにコーティングした。なお、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型(フロイント産業株式会社製)を用いた。シェラックコート後にカルナウバロウを微量塗布した。

40

このようにして、製剤の表面を耐酸性皮膜でコーティングを施したハードカプセル製剤を得た。

#### 【0039】

##### 〔比較例1〕

ビフィズス菌末(森永乳業株式会社製) 100 g、乾燥馬鈴薯澱粉(松谷化学工業株式会社製) 100 g 及び結晶セルロース(旭化成株式会社製) 85 g を5分間混合し、次いでシュガーエステル S - 370 F (リョウトー製) 15 g を添加して1分間混合し、通常の錠剤の製法により、1粒当たり100 mg の錠剤を製造し、中心錠を得た。得られた中

50

心錠の外観は綺麗であり、また製造時にスティッキングなどのトラブルもなかった。

次に、中心錠にコーティングを行う為、ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業株式会社製）を濃度が5質量%になるようにエタノールに溶解し、コーティング液とした。調製したヒドロキシプロピルセルロースコーティング液を、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型パン（フロイント産業株式会社製）を用いて、フィルムコーティングし、ヒドロキシプロピルセルロースの質量が錠剤重量に対して、1.0質量%に相当する量のコート膜を製した。

【0040】

この中心錠を打錠機RTM-S36-DC（株式会社菊水製作所製）を用いて有核錠剤を製した。中心錠1粒に対して、外層の配合は、乳酸菌rie（オリエンタル酵母株式会社製）30mg、還元麦芽糖（三菱商事フードテック株式会社製）100mg、結晶セルロース（旭化成株式会社製）85mg、乾燥馬鈴薯澱粉70mgとし、これらを5分間混合し、更にシュガーエステルS-370F（リョウトー製）15gを添加し、1分間混合し、通常の錠剤の製法により、1粒当たり400mgの錠剤を製造し、有核錠剤を得た。得られた有核錠剤の外観は綺麗であり、また製造時にスティッキングなどのトラブルもなかった。

10

【0041】

得られた有核錠剤に、脱色シェラック（株式会社岐阜セラック製造所製）と、グリセリン脂肪酸エステル（イーストマン・ケミカル・カンパニー（eastman chemical company）社製、マイバセット9-45）とをエタノール溶液に溶解して調製した腸溶性基材コーティング液を、シェラックの質量が錠剤質量に対して1.0質量%となるようにコーティングした。なお、フィルムコーティング装置ハイコーターミニ型（フロイント産業株式会社製）を用いた。シェラックコート後にカルナウバロウを微量塗布した。

20

このようにして、錠剤の表面を耐酸性皮膜でコーティングを施した有核錠剤を得た。

【0042】

〔試験例〕

評価：崩壊試験

実施例1～3及び比較例1で得られた有核錠剤及びハードカプセル剤について、日本薬局方の崩壊試験装置を用いて、崩壊試験を行った。試験手順の概略としては、実施例及び比較例の錠剤各6個を、補助盤無しの条件で崩壊試験第I液へ1時間浸漬し、次いで、補助盤無しの条件で崩壊試験第II液へ2時間浸漬し、その後、大腸想定液には、pH3.5の酢酸緩衝液（Michaelisの緩衝液）を使用した。

30

各液で処理した後の錠剤について、膨潤及び変形の有無、並びに内容物の放出の有無を目視で観察した。結果を表1に示す。なお、前記第I液及び前記第II液で処理した後のカプセルについては、下記評価基準に従い、3段階で判定した。

【0043】

- 評価基準 -

：崩壊せず。

：中心錠は崩壊せず。

x：全て1時間以内に崩壊。

40

【0044】



【表 1】

	第I液	第II液	大腸想定液
実施例 1	◎	○	×
実施例 2	◎	○	×
実施例 3	◎	○	×
比較例 1	◎	×	×

10

## 【産業上の利用可能性】

## 【0045】

本発明の有核錠製剤及びハードカプセル製剤は、ビフィズス菌が胃及び小腸で溶出することなく、大腸で速やかに溶出し、かつ、胃及び小腸での水分の侵入を抑え、ビフィズス菌の失活を抑えることができること、更にコーティング量を抑え、有利な製造コストで製造できることから、ビフィズス菌を用いた整腸剤などの医薬品、保健食品、健康補助食品及びそれらの製造方法などに好適に利用することができる。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 P	1/14 (2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 2 3 L	5/00 (2016.01)	A 2 3 L	5/00 C
A 2 3 K	10/00 (2016.01)	A 2 3 L	5/00 D
		A 2 3 K	10/00

(72)発明者 峯村 剛

埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡五丁目3番1号 日清ファルマ株式会社健康科学研究所内

審査官 鈴木 理文

(56)参考文献 特開平10-324642(JP,A)  
 特開昭60-064923(JP,A)  
 再公表特許第2010/035656(JP,A1)  
 特開平04-041434(JP,A)  
 特開昭61-286330(JP,A)  
 特開昭62-207209(JP,A)  
 再公表特許第2002/066030(JP,A1)  
 特表2009-509983(JP,A)  
 特開2004-250338(JP,A)  
 腸内細菌学雑誌, 2008年, Vol.22, pp.263-268

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 5 / 7 4 4  
 A 2 3 K 1 0 / 0 0  
 A 2 3 L 5 / 0 0  
 A 6 1 K 9 / 3 6  
 A 6 1 K 9 / 6 2  
 A 6 1 K 3 5 / 7 4 5  
 A 6 1 K 4 7 / 3 4  
 A 6 1 K 4 7 / 3 6  
 A 6 1 P 1 / 1 4  
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )