

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-209297

(P2013-209297A)

(43) 公開日 平成25年10月10日(2013.10.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/36 (2006.01)	A 6 1 K 9/36	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	4 C 0 8 7
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 35/74 (2006.01)	A 6 1 K 35/74	A

審査請求 有 請求項の数 8 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-78529 (P2012-78529)	(71) 出願人	000191755 森下仁丹株式会社
(22) 出願日	平成24年3月30日 (2012. 3. 30)		大阪府大阪市中央区玉造一丁目2番40号
(11) 特許番号	特許第5102401号 (P5102401)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(45) 特許公報発行日	平成24年12月19日 (2012.12.19)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100088801 弁理士 山本 宗雄
		(74) 代理人	100126789 弁理士 後藤 裕子
		(72) 発明者	釜口 良誠 大阪府枚方市津田山手二丁目11番1号 森下仁丹株式会社大阪テクノセンター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大腸特異崩壊性カプセル

(57) 【要約】

【課題】本発明により、製造面での安全性に優れ、経口投与したときに胃や小腸で崩壊せず、大腸において崩壊して内容物が放出されるカプセルを提供する。

【解決手段】本発明は、薬剤や機能性食品の内、胃酸や酵素類によって失活し易い物質などの主剤を分散または溶解した内容物と、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜と、を含むことを特徴とするカプセルに関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

主剤を分散または溶解した内容物と、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜と、を含むことを特徴とする大腸特異崩壊性カプセル。

【請求項 2】

前記天然水溶性高分子が、第 1 天然水溶性高分子と第 2 天然水溶性高分子との混合物であり、該第 1 天然水溶性高分子がゼラチン、カラギーナン、デンプン、寒天、プルラン、変性デンプン、アルギン酸およびマンナンから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物であり、該第 2 天然水溶性高分子がペクチン、ジェランガムおよびカードランから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物である請求項 1 記載のカプセル。

10

【請求項 3】

可塑剤を更に含む請求項 1 または 2 記載のカプセル。

【請求項 4】

前記キトサン粉末が動物由来または植物由来であり、乾燥後の皮膜総重量を基準として、前記キトサン粉末の配合量が 1 ~ 27 質量%であり、かつ前記第 2 天然水溶性高分子の配合量が 1 ~ 24 質量%である請求項 3 記載のカプセル。

【請求項 5】

前記天然水溶性高分子の皮膜基材がゼラチンおよびペクチンの混合物である請求項 3 または 4 記載のカプセル。

【請求項 6】

前記内容物と皮膜との間に中間層を含む 3 層構造または 4 層構造を有するシームレスカプセルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載のカプセル。

20

【請求項 7】

前記主剤が、ポリペプチド系薬物、ピフィズス菌、乳酸菌、ラクトフェリンおよびナットウキナーゼから成る群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載のカプセル。

【請求項 8】

前記主剤が、ピフィズス菌および乳酸菌から成る群から選択される、請求項 7 記載のカプセル。

【請求項 9】

主剤を分散または溶解した内容物と、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜と、を含む、請求項 1 記載のカプセルの製造方法。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、大腸特異崩壊性カプセル、詳しくは、経口投与したときに胃や小腸で崩壊せず、大腸において崩壊して内容物が放出されるカプセルに関する。

【背景技術】**【0002】**

内容物として主剤を含有する製剤やカプセルにおいて、上記主剤としては、pH や分解酵素などにより品質の劣化が生じやすいもの、即ち、経口投与されてから大腸に到達するまでに通過する体内の消化管での分泌物、例えば胃酸、胆汁酸、ペプシン、リパーゼなどの複合的な作用の影響により分解や活性低下するものが多く存在する。これら主剤を安定なまま吸収部位に送達させることは、医薬品をはじめ機能性食品には不可欠な技術である。

40

【0003】

これまで、大腸内で特異的に内容物を放出する製剤やカプセルについては、内容物の放出開始時間を制御した製剤を腸溶性皮膜で被覆するタイプのもの（特許文献 1 ~ 2）や、内容物の外側にキトサンのコーティングを被覆するタイプのもの（特許文献 3 ~ 8）など数多くの提案がなされてきた（特許文献 1 ~ 11）。

50

【0004】

特許文献1～2は、放出開始時間制御型製剤に腸溶性コーティングを組み合わせることによって、放出開始時間を制御することが最も困難であった胃を通過した後、放出開始時間を制御しようとするものである。しかしながら、腸溶性コーティングを有さないものに比較すると放出開始時間のばらつきは小さくなるものの、体内環境の個人差により放出開始時間がばらつくという問題は残る。

【0005】

特許文献3～7は、大腸菌に対する特異的な分解性を有するキトサンのコーティングによって内容物を被覆し、上記キトサンのコーティングの外側を腸溶性コーティング（耐胃酸性被覆）で被覆することによって、大腸内で特異的に内容物を放出しようとするものである。キトサンは、通常、酸水溶液にのみ可溶であり、水や有機溶媒にはほとんど溶解しないため、キトサンを酸水溶液に溶解して被覆する必要がある。しかしながら、キトサンコーティング後にこの酸を完全に除去することは事実上困難であり、キトサン膜中に酸が残存することは避けられない。これにより、キトサンのコーティングの耐水性を低下させると共に、酸が内容物に悪影響を与えるという問題がある。

10

【0006】

特許文献8においては、上記のキトサンの溶解に使用する酸による問題を解決すべく、脱アセチル化度40～60%の水溶性キトサンを用いることが提案された。しかしながら、上記水溶性キトサンを用いた場合、耐水性がなく、大腸での特異崩壊性材料としての使用する目的は達成できない。

20

【0007】

特許文献9においては、上記のキトサンの溶解に使用する酸による問題を解決すべく、液だれ防止のためのシリカ微粒子を分散させた酸水溶液にキトサンを溶解した原液を乾燥、固化して成形した後、アルカリ処理により酸を除去するキトサン硬カプセルの製造法が提案された。しかしながら、上記のアルカリ処理工程に加えて、更に水でよく洗浄して生成した塩や余剰のアルカリを除去する工程という煩雑な工程が必要であった。

【0008】

特許文献10においては、上記のキトサンの溶解に使用する酸による問題を解決すべく、キトサン粉末が分散した水不溶性高分子によって内容物を被覆し、更にその上を腸溶性高分子で被覆する固形製剤が提案された。しかしながら、水不溶性高分子を溶解するのに有機溶媒が必要であり、製造面での安全性、有機溶媒の残留、内容物への有機溶媒による悪影響、製造コストの増大などの問題があった。

30

【0009】

本発明者等は、すでに、天然水溶性高分子としてのゼラチンおよびペクチンの混合物を皮膜とした腸溶性カプセルの製造方法およびそれから得られた腸溶性カプセルを提案したが（特許文献11）、前述のような大腸特異崩壊性カプセルへの要求がますます高まってきた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

40

【特許文献1】特開平7 2650号公報

【特許文献2】特開平7 10745号公報

【特許文献3】特開平4 41422号公報

【特許文献4】特開平4 225922号公報

【特許文献5】特開平10 324642号公報

【特許文献6】特開2001 48779号公報

【特許文献7】特開2011 105654号公報

【特許文献8】特開平7 2701号公報

【特許文献9】特開平6 179618号公報

【特許文献10】国際公開第01/10467号パンフレット

50

【特許文献 1 1】特開平 7 6 9 8 6 7 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、上記のような従来の大腸特異崩壊性カプセルの有する問題点を解決し、製造面での安全性に優れ、経口投与したときに胃や小腸で崩壊せず、大腸において崩壊して内容物が放出されるカプセルを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者等は、上記目的を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜を用いることによって、有機溶媒等を使用せず製造安全性に優れ、経口投与したときに胃や小腸で崩壊せず、大腸において崩壊して内容物が放出されるカプセルを提供し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

10

【0013】

本発明は、主剤を分散または溶解した内容物と、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜と、を含むことを特徴とするカプセルに関する。

【0014】

本発明を好適に実施するために、

上記天然水溶性高分子が、第 1 天然水溶性高分子と第 2 天然水溶性高分子との混合物であり、該第 1 天然水溶性高分子がゼラチン、カラギーナン、デンプン、寒天、プルラン、変性デンプン、アルギン酸およびマンナンから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物であり、該第 2 天然水溶性高分子がペクチン、ジェランガムおよびカードランから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物であり；

20

上記カプセルが可塑剤を更に含み；

上記キトサン粉末が動物由来または植物由来であり、乾燥後の皮膜総重量を基準として、上記キトサン粉末の配合量が 1 ~ 27 質量%であり、かつ上記第 2 天然水溶性高分子の配合量が 1 ~ 24 質量%であり；

上記天然水溶性高分子の皮膜基材がゼラチンおよびペクチンの混合物であり；

上記カプセルが、内容物と皮膜との間に中間層を含む 3 層構造または 4 層構造を有するシームレスカプセルであり；

30

上記主剤が、ポリペプチド系薬物、ピフィズス菌、乳酸菌、ラクトフェリンおよびナットウキナーゼから成る群から選択され；

上記主剤が、ピフィズス菌および乳酸菌から成る群から選択される；
ことが望ましい。

【0015】

また、本発明の他の態様として、主剤を分散または溶解した内容物と、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜と、を含むカプセルの製造方法がある。

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜を用いることによって、有機溶媒等を使用せず製造安全性に優れ、経口投与したときに胃や小腸で崩壊せず、大腸において崩壊して内容物が放出されるカプセルを提供することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1】本発明のカプセルの日本薬局方第 1 2 局の崩壊試験法に基づいて行ったカプセルの崩壊性試験を示す実体顕微鏡写真である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明のカプセルは、主剤を分散または溶解した内容物と、天然水溶性高分子の皮膜基

50

材にキトサン粉末を分散させた皮膜と、を含むことを特徴とするものである。

【0019】

本発明のカプセルの皮膜基材に用いられる天然水溶性高分子は、得られるカプセルに優れた機械的強度および皮膜形成能や接着性を付与する第1天然水溶性高分子と、耐酸性、特に耐胃酸性を付与する第2天然水溶性高分子との組み合わせが好ましい。上記第1天然水溶性高分子は、ゼラチン、カラギーナン、デンプン、寒天、プルラン、変性デンプン、アルギン酸およびマンナンから成る群から選択される1種または2種以上の混合物であり、第2天然水溶性高分子は、ペクチン、ジェランガムおよびカードランから成る群から選択される1種または2種以上の混合物である。

【0020】

上記第1天然水溶性高分子の配合量は、乾燥後の皮膜総重量を基準として、1～98質量%、好ましくは2～85質量%、より好ましくは3～70質量%である。上記第1天然水溶性高分子の配合量が、1質量%未満では形成されたカプセルの強度が低く、98質量%を超えると耐酸性や大腸崩壊性の機能が付与できない。

【0021】

上記第2天然水溶性高分子の配合量は、乾燥後の皮膜総重量を基準として、1～24質量%、好ましくは2～18質量%、より好ましくは3～6質量%である。上記第1天然水溶性高分子の配合量が、1質量%未満では形成されたカプセル皮膜が十分な耐酸性を有さず、24質量%を超えると皮膜溶液の粘性が高くなってカプセル形成が困難となる。

【0022】

キトサンは、N アセチル D グルコサミンが 1,4 結合で直鎖状に連なった多糖類であるキチンを、濃アルカリ中での煮沸処理等により脱アセチル化して得られ、上記キチンは、カニやエビの甲殻、昆虫の表皮、イカなどの骨格、キノコなど菌類の細胞壁に含まれる。本発明のカプセルに用いられるキトサン粉末は、上記のように、動物由来または植物由来であることが望ましい。

【0023】

本発明のカプセルに用いられるキトサン粉末の粒度は、JIS Z 8801 標準ふるい試験規格に準拠し、目開き 22 μm (580 mesh) の篩で 90% 以上パスから目開き 355 μm (420 mesh) の篩で 90% 以上パス、好ましくは目開き 45 μm (330 mesh) の篩で 90% 以上パスから目開き 250 μm (60 mesh) の篩で 90% 以上パス、より好ましくは目開き 75 μm (200 mesh) の篩で 90% 以上パスから目開き 180 μm (83 mesh) の篩で 90% 以上パスの範囲である。上記キトサン粉末の粒度が、目開き 22 μm (580 mesh) の篩で 90% 以上パスより小さいと、キトサン粉末を分散した天然水溶性高分子の溶液の粘性が高くなってカプセル形成が困難となり、目開き 355 μm (420 mesh) の篩で 90% 以上パスより大きいとキトサン粉末が均一に皮膜内に分散されにくくカプセル形成が困難となり、また安定した大腸崩壊性機能も発現されない。

【0024】

上記キトサン粉末の配合量は、乾燥後の皮膜総重量を基準として、1～27質量%、好ましくは3～18質量%、より好ましくは6～12質量%である。上記キトサン粉末の配合量が、1質量%未満では分散されるキトサン粉末が少なく大腸崩壊性機能が発現できず、27質量%を超えると分散されるキトサン粉末が多くなり過ぎてカプセルが形成できない。

【0025】

本発明のカプセルの皮膜には、乾燥状態で柔軟性を付与するため、更に可塑剤を含有してもよく、上記可塑剤の例として、グリセリン、ソルビトールなどが挙げられる。上記可塑剤の配合量は、乾燥後の皮膜総重量を基準として、1～50質量%、好ましくは5～40質量%、より好ましくは15～30質量%である。上記可塑剤の配合量が、1質量%未満では皮膜が真空乾燥に耐えられなかったり、乾燥状態で十分な柔軟性を保つことができずにクラック（ひび割れ）を生じたりし、50質量%を超えると皮膜が軟化して高温で付

10

20

30

40

50

着や溶けが生じる。

【0026】

更に、本発明のカプセルの皮膜は、無酸症や低酸症により胃液の塩酸濃度の低い場合などにおいても、大腸特異崩壊性を達成するため、有機酸、無機酸、pH調整剤、2価イオンを含有する化合物またはそれらの組み合わせを含有することが望ましい。上記有機酸などの化合物をカプセル表面にコーティングしたり、または形成直後のカプセルを上記有機酸などの化合物を含有する浸漬液中に投入して反応させたりすることも可能である。

【0027】

本発明のカプセルの乾燥後の皮膜は、厚さ10～600 μm 、好ましくは30～400 μm 、より好ましくは40～250 μm を有することが望ましい。上記皮膜の厚さが、10 μm 未満では皮膜強度が低く、600 μm を超えると内容物が少なくなり、崩壊性も悪くなる。

10

【0028】

本発明のカプセルの内容物の主剤は、吸収部位として大腸が好適であるものや、経口投与されてから大腸に到達するまでにpHや分解酵素などにより品質の劣化が生じやすいもの、即ち、経口投与されてから大腸に到達するまでに通過する体内の消化管での分泌物、例えば胃酸、胆汁酸、プロテアーゼ、ペプシン、リパーゼなどの複合的な作用の影響により分解したり、活性低下したりするものを選択することができる。従って、本発明のカプセルの内容物の主剤は、例えば吸収部位として大腸が好適であるポリペプチド系薬物、潰瘍性大腸炎治療薬物を選択することができ、またpHとしては特に胃酸による影響が大きく、胃酸や酵素類で失活し易い物質などを選択することができる。上記胃酸や酵素類で失活し易い物質の例として、例えばビフィズス菌、乳酸菌、ラクトフェリンなどのタンパク質、ナットウキナーゼなどが挙げられる。

20

【0029】

本発明においては、上記内容物を一旦常温では非流動性である疎水性物質に懸濁する必要がある。このように疎水性物質に懸濁する理由はカプセル製造時に存在する多量の水などによって内容物が影響を受けないためである。この疎水性物質の例としては食用硬化油脂、シヨ糖脂肪酸エステル(SAIB)、グリセリン脂肪酸エステル等およびこれらの混合物が挙げられる。特に好ましい疎水性物質としてはヤシ硬化油(WITOCAN-H、WITOCAN-42/44：ヒュールズ(Huels)社製)が挙げられる。

30

【0030】

この内容物が疎水性物質に懸濁された状態のものを大腸特異崩壊性皮膜でカプセル化するが、カプセル化の方法は特に限定的ではないが、もっとも好ましい方法としては一般に滴下法と呼ばれる二重ないし三重ノズルを用いて凝固液中に滴下していく方法が挙げられる(例えば、特開昭49 59789号公報、特開昭51 8176号公報および特開昭60 172343号公報)。また、カプセル内容物を上下の二つに分けたカプセル皮膜物質で成形することにより得ることもできる。

【0031】

本発明のカプセルの製造において、三重ノズル滴下法を用いる場合には、内容物を一番内側のノズルから吐出し、皮膜を一番外側のノズルから吐出し、中間のノズルからは、保護層として硬化油脂を吐出するのが好ましい。この場合には、得られたカプセルは三重層の構造を有しており、その一番内側には内容物が含まれていることになり、外側からの水分の浸入が非常に少なく、よりもっとも優れた実施態様であると考えられる。

40

【0032】

上記のようにして得られたカプセルは、5～30で2～12時間の通風乾燥を行う。また、通風乾燥後に更に真空乾燥または真空凍結乾燥を行ってもよい。真空乾燥では真空度は0.5～0.002MPa以下に保ち、更に真空凍結乾燥では-20以下で凍結させ乾燥させる方法である。真空乾燥または真空凍結乾燥に要する時間は特に限定的ではないが、一般に5～60時間、好ましくは24～48時間である。5時間以下であると、乾燥が不十分であり、カプセル内に存在する水が内容物に悪影響を与える。

50

【0033】

本発明のカプセルの大きさは、特に限定的ではないが、直径0.3～10mm、好ましくは1～8mmを有することが望ましい。上記カプセルの直径が0.3mm未満では3層構造の保護層の厚さが小さくなり、水分の浸入を防ぐ効果が小さくなり、8mmを超えると飲み込むのが困難である。

【0034】

本発明のカプセルは、皮膜が大腸特異崩壊性を有するが、経口投与してから、順に、胃、小腸、大腸と進んでいく間に、多層カプセルの最外側にある層が各環境で順に崩壊していくという単純な機構ではない。本発明のカプセルにおいては、皮膜基材として天然水溶性高分子を使用し、特にカプセルに優れた機械的強度および皮膜形成能や接着性を付与するゼラチン、カラギーナン、デンプンなどの第1天然水溶性高分子のゲルと、耐酸性、特に耐胃酸性を付与するペクチンなどの第2天然水溶性高分子の耐酸性ゲルとの複合マトリックス中にキトサン粉末が分散されてなる。

10

【0035】

まず、胃では胃酸によりpHが非常に低く、耐胃酸性を有さない第1天然水溶性高分子は胃酸に一部浸食されるが、耐胃酸性を有する第2天然水溶性高分子の皮膜（好ましくは保護層との組み合わせ）により、内容物が保護される。また、同時に天然水溶性高分子中に分散されていたキトサン粉末が酸性水溶液により耐酸性皮膜内でゾル（溶液状態）に変化するが、耐酸性皮膜内に分散されたキトサンゾルが存在するので容易にカプセル外部に流出することはない。次いで、カプセルはそのような状態で小腸へ進むが、小腸ではpHが上昇し、耐酸性皮膜は崩壊するが、同時に上記天然水溶性高分子中に分散されていたキトサンゾルがゲル化してキトサンが膜化し、このキトサン膜と保護層により内容物が保護される。最後に、大腸では、数多く存在する嫌気性微生物が産生する有機酸やリゾチームなどの酵素により（特許文献9等）、上記キトサン膜が特異的に分解され、カプセルの保護層も崩壊して内容物が排出される。これらは、図1に示すように、後述の日本薬局方（第12局）の崩壊試験法に基づいて行ったカプセルの崩壊性試験において、本発明のカプセルが、胃内想定試験液（pH1.2）に2時間浸漬後に崩壊せず、その後、更に小腸内想定試験液（pH6.8）に2時間浸漬後にも崩壊しなかった結果からも裏付けられる。

20

【0036】

即ち、本発明の大腸特異崩壊性カプセルは、上記のように、経口投与されてから、胃に到達して胃酸の低pH条件下では主に耐胃酸性を有する第2天然水溶性高分子の皮膜により内容物を保護し、その後、小腸に到達してpHが上昇し、上記耐酸性皮膜は崩壊するが、同時に上記天然水溶性高分子中に分散されていたキトサンゾルがゲル化して形成されたキトサン膜が内容物を保護し、体内で消化器官ごとに適応した耐性ゲル皮膜を連続的に自己形成できるというこれまではなかった製剤特徴を有するものである。これにより、従来のキトサンを使用したカプセル（特許文献9等）のように、アルカリによる中和処理や更に余剰のアルカリの洗浄除去処理などの煩雑であった製造工程が不要となる。

30

【実施例】

【0037】

（カプセル崩壊性）

40

（i）カプセル形成

（a）内容物：ピフィドバクテリウム・ロンガムの原菌を保護剤と混合して凍結乾燥した市販菌末（ピフィズス菌数 1.5×10^{11} 個/g）を、融点34の硬化油脂を融解した中にオリゴ糖と共に分散したものを内容物液とした。

（b）皮膜：以下の表1に示す配合物を混合して皮膜液とした。

上記内容物液を同心三重ノズルの内側ノズルから、更にその外側の中間ノズルから融点43の硬化油の融解液を、また最外側ノズルから上記皮膜液を冷却され流動している油中に同時に滴下させることにより直径1.8mmの三層構造のシームレスカプセルを作製した。

【0038】

50

(ii) 崩壊試験 (日本薬局方第12局)

上記のように形成したカプセルを、富山産業(株)製の崩壊試験器NT 60Hを用いて、以下の胃内想定試験液(a)に2時間浸漬し、次いで以下の小腸内想定試験液(b)に1時間浸漬した。

(a) 胃内想定試験液：第1液(pH1.2)

(b) 小腸内想定試験液：第2液(pH6.8)

カプセル形成直後、試験液(a)浸漬後および試験液(b)浸漬後のカプセルの状態を実体顕微鏡にて観察し(8倍)、結果を図1に示す。

【0039】

(実施例1~3)

(a) 内容物：ビフィドバクテリウム・ロンガムの原菌を保護剤と混合して凍結乾燥した市販品菌末(ビフィズス菌数 1.5×10^{11} 個/g)を、融点34の硬化油脂を融解した中にオリゴ糖と共に分散したものを内容物液とした。

(b) 皮膜：以下の表1に示す配合物を混合して皮膜液とした。

上記内容物液を同心三重ノズルの内側ノズルから、更にその外側の中間ノズルから融点43の硬化油の融解液を、また最外側ノズルから上記皮膜液を冷却され流動している油中に同時に滴下させることにより直径1.8mmの三層構造のシームレスカプセルを作製した。得られたカプセルを、20で6時間の通気乾燥後、更に真空度0.4MPaで24時間、真空乾燥を行ない、水分活性Aw値0.1以下とした。ここで、Aw値とは試料中に存在する水分の絶対量ではなく、水分の存在状態によって決定される値、即ち試料中における水の自由度を表したものであって、化学反応や微生物の生育に直接関与することができる水分を表す指標で、ロトロニック社(rotronic ag; スイス)製の水分活性測定器「Hygro Lab 2」を用いて測定した。

【0040】

(比較例1)

皮膜にキトサン粉末を含まない以外は実施例1と同様にしてカプセルを形成した。

【0041】

【表1】

	実施例			比較例
	1	2	3	1
天然水溶性高分子				
ゼラチン (注1)	67	64	61	73
ペクチン (注2)	3	3	3	3
キトサン粉末 (注3)	6	9	12	—
グリセリン (注4)	24	24	24	24
精製水	400	400	400	365

(注1) 豚皮由来酸処理ゼラチン [ゼリー強度：240ブルーム(Bloom)]

(注2) 低メトキシル(LM)ペクチン(エステル化度DE値：27)

(注3) カニ由来キトサン(アセチル化度：80以上；粒度：JIS Z8801標準ふるい試験規格準拠、目開き250 μ m(60mesh)の篩で90%以上パス)

(注4) 食品添加物濃グリセリン

【0042】

10

20

30

40

50

(保存試験)

上記のように、実施例と比較例で得られたカプセルを40で保管し経時安定性を調べた。保管日数とビフィズス菌の生菌数との関係を、以下の表2に示す。

【0043】

【表2】

	実施例			比較例
	1	2	3	1
開始時	2.5×10^{10}	2.3×10^{10}	1.9×10^{10}	1.3×10^{10}
2週間後	1.6×10^{10}	1.3×10^{10}	9.1×10^9	8.1×10^9
1ヶ月後	6.5×10^9	4.3×10^9	3.1×10^9	1.1×10^9

10

【0044】

実施例の天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜を含む本発明のカプセルは、日本薬局方第12局の崩壊試験に基づき、第1液による試験および第2液による試験に適合し、胃内、小腸内では溶解せず、大腸内で溶解することが確認された。従って、胃酸や酵素類によって失活し易い物質としてビフィズス菌を上記のようなカプセル

20

にすることにより、胃や小腸で崩壊せず、大腸内に上記ビフィズス菌を到達させることができることがわかった。

【0045】

これに対して、キトサン粉末を含まない比較例1のカプセルは、小腸内で崩壊し、大腸内に内容物のすべてを到達させることはできなかった。

【0046】

更に表2の保存試験の結果より、カプセル皮膜へのキトサン粉末添加の有無による保存安定性での生菌数に及ぼす影響はなく長期間の保存にも生菌数の低下を防ぐことができることがわかった。

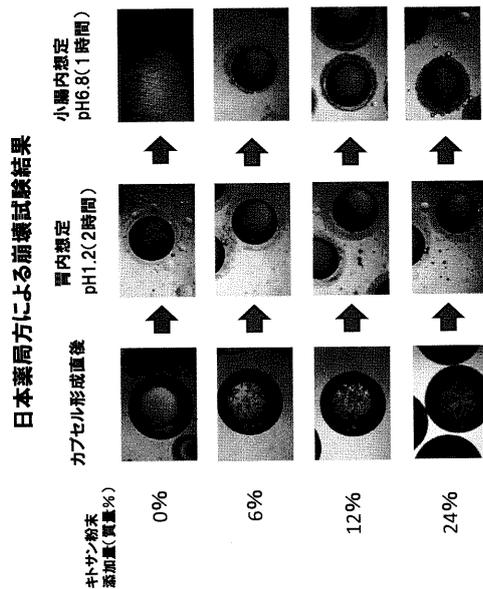
【産業上の利用可能性】

30

【0047】

本発明は、経口投与したときに胃や小腸で崩壊せず、大腸において崩壊して内容物が放出される大腸特異崩壊性カプセルを提供するものであり、医薬品、機能性食品の分野などにおいて利用可能である。

【 図 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成24年7月19日(2012.7.19)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

主剤を分散または溶解した内容物と、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜と、を含み

前記天然水溶性高分子が、第 1 天然水溶性高分子と第 2 天然水溶性高分子との混合物であり、該第 1 天然水溶性高分子がゼラチン、カラギーナン、デンプン、寒天、プルラン、変性デンプン、アルギン酸およびマンナンから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物であり、該第 2 天然水溶性高分子がペクチン、ジェランガムおよびカドランから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物であることを特徴とする大腸特異崩壊性カプセル。

【 請求項 2 】

被膜には可塑剤を更に含む請求項 1 記載のカプセル。

【 請求項 3 】

前記キトサン粉末が動物由来または植物由来であり、乾燥後の皮膜総重量を基準として、前記キトサン粉末の配合量が 1 ~ 27 質量%であり、かつ前記第 2 天然水溶性高分子の配合量が 1 ~ 24 質量%である請求項 2 記載のカプセル。

【 請求項 4 】

前記天然水溶性高分子の皮膜基材がゼラチンおよびペクチンの混合物である請求項 2 ま

たは 3 記載のカプセル。

【請求項 5】

前記内容物と皮膜との間に中間層を含む 3 層構造または 4 層構造を有するシームレスカプセルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載のカプセル。

【請求項 6】

前記主剤が、ポリペプチド系薬物、ビフィズス菌、乳酸菌、ラクトフェリンおよびナットウキナーゼから成る群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載のカプセル。

【請求項 7】

前記主剤が、ビフィズス菌および乳酸菌から成る群から選択される、請求項 6 記載のカプセル。

【請求項 8】

主剤を分散または溶解した内容物を一番内側のノズルから吐出し、天然水溶性高分子の皮膜基材にキトサン粉末を分散させた皮膜を一番外側のノズルから吐出し、両者を凝固液の中に滴下するカプセルの製造方法であって、

前記天然水溶性高分子が、第 1 天然水溶性高分子と第 2 天然水溶性高分子との混合物であり、該第 1 天然水溶性高分子がゼラチン、カラギーナン、デンプン、寒天、プルラン、変性デンプン、アルギン酸およびマンナンから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物であり、該第 2 天然水溶性高分子がペクチン、ジェランガムおよびカードランから成る群から選択される 1 種または 2 種以上の混合物であることを特徴とする、請求項 1 記載のカプセルの製造方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/45 (2006.01)		A 6 1 K 37/52	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/00	
A 6 1 K 9/40 (2006.01)		A 6 1 K 9/40	

(72)発明者 水谷 勝史

大阪府枚方市津田山手二丁目 1 1 番 1 号 森下仁丹株式会社大阪テクノセンター内

Fターム(参考) 4C076 AA57 AA58 AA95 BB07 CC16 CC29 DD38J EE30J EE36J EE37J
EE38J EE42J FF32 FF63 FF68
4C084 AA02 AA03 BA44 CA62 DC25 MA05 MA37 NA10 NA12 NA13
ZA661
4C087 AA01 AA02 BC56 BC60 CA09 MA05 MA37 MA52 NA10 NA12
NA13 ZA66