

(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2014-122184

(P2014-122184A)

(43) 公開日 平成26年7月3日(2014.7.3)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 47/36 (2006.01) | A 6 1 K 47/36 | 2 B 1 5 0 |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01) | A 6 1 K 47/10 | 4 B 0 3 5 |
| A 6 1 K 47/42 (2006.01) | A 6 1 K 47/42 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 9/30 (2006.01) | A 6 1 K 9/30 | |
| A 6 1 K 9/52 (2006.01) | A 6 1 K 9/52 | |

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-----------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2012-279745 (P2012-279745) | (71) 出願人 | 301049744 日清ファルマ株式会社 東京都千代田区神田錦町一丁目2 5 番地 |
| (22) 出願日 | 平成24年12月21日 (2012.12.21) | (74) 代理人 | 110000084 特許業務法人アルガ特許事務所 |
| | | (74) 代理人 | 100077562 弁理士 高野 登志雄 |
| | | (74) 代理人 | 100096736 弁理士 中嶋 俊夫 |
| | | (74) 代理人 | 100117156 弁理士 村田 正樹 |
| | | (74) 代理人 | 100111028 弁理士 山本 博人 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キトサン含有組成物及びキトサンコーティング組成物

(57) 【要約】

【課題】膜形成の際の作業性と乾燥効率がよく、耐水性、可塑性および強度に優れ、且つ酸の残存率の低いキトサン膜の提供。

【解決手段】キトサン100質量部と、多価アルコール0.5~150質量部と、ゼイン0.5~100質量部とを含有することを特徴とする、キトサン含有組成物。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

キトサン 100 質量部と、多価アルコール 0.5 ~ 150 質量部と、ゼイン 0.5 ~ 100 質量部とを含有することを特徴とする、キトサン含有組成物。

【請求項 2】

酸性溶液である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

さらにエタノールを 40 ~ 90 質量% 含有する請求項 1 又は 2 記載の組成物。

【請求項 4】

多価アルコールがグリセリンである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の組成物。

10

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載のキトサン含有組成物を用いて製造されたキトサン膜で被覆されていることを特徴とする、キトサンコーティング組成物。

【請求項 6】

キトサン膜の上にさらに耐酸性被膜を有することを特徴とする、請求項 5 記載のキトサンコーティング組成物。

【請求項 7】

錠剤、カプセル、顆粒または丸剤の形状である請求項 5 又は 6 記載のキトサンコーティング組成物。

【請求項 8】

請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項記載のキトサンコーティング組成物を含有する食品、医薬品又は飼料。

20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、キトサン含有組成物、及び当該組成物を用いて製造したキトサンコーティング組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

キトサンは、カニやエビなどの甲殻類の殻の主成分であるキチンを脱アセチル化して得られる多糖類で、加工が容易なため、繊維や膜などの素材として近年利用されている。キチンの脱アセチル化物のうち、グルコサミン残基の割合（脱アセチル化度）が 60% 以上で希酸可溶なものが、キトサンと総称されている。キトサンは経口製剤等のコーティングに使用されているが、酸に溶解しやすいため、経口摂取するとキトサンの被膜は胃酸で溶解してしまう。しかし、キトサンコーティングした製剤に、さらに腸溶性被膜や pH 依存性被膜等の他のコーティングを施すことなどにより、所望の部位に薬剤を送達することができる、いわゆる DDS（ドラッグデリバリーシステム）製剤が可能となる。例えば、特許文献 1 には、有効成分と、該有効成分を含有する中心体と、該中心体を被覆するキトサンを含んでなる内層と、該内層を被覆する、ゼインなどの胃酸耐性材料を含んでなる外層とを含んでなる、当該有効成分を大腸へ送達するための構造体が記載されている。

30

40

【0003】

キトサンそれ自体の造膜性は低いため、一般に、キトサンコーティングの形成の際には可塑剤などを添加しなければならない。またキトサンは、保水性作用を有し、水に触れると膨潤しやすいため、耐水性もキトサンコーティングにとって重要である。さらにキトサンは酸性溶液で溶解するが、水や中性溶液には溶解しにくい。そのため、キトサン膜を製造する場合には、一般に、揮発性有機酸である酢酸等を用いてキトサン含有酸性水溶液を調製し、これを材料にしてキトサン膜を製造する。一方、製造されたキトサン膜に酸が多く存在すると、膜の耐水性が低下し、またキトサンの経時的な加水分解が起こり、保管中に膜の着色や物性低下が起こる。したがって、一旦キトサン膜を製造した後は、酸を膜から除去する必要がある。例えば、製造したカテキン膜の乾燥温度を高めたり乾燥時間を

50

長く保持したりして、膜における酸の含有量を低くすることが行われている。しかしながら、キトサン膜から完全に酸を除去することは難しく、少なからず残存してしまうのが実情である。

【0004】

これに対し、特許文献2には、キトサン酸性水溶液に、所定量のグリセリン脂肪酸エステルを含有することを特徴とするキトサンコーティング溶液を用いることにより、耐水性が高く、酸の残存量が少ないキトサン膜を得ることが記載されている。また特許文献2には、キトサン膜の可塑性を向上させるため、該キトサンコーティング溶液に、さらに多価アルコール等の可塑剤を添加することが記載されている。しかし、キトサン酸性水溶液にグリセリン脂肪酸エステルを添加すると、膜の乾燥速度が遅くなるためコーティング膜形成に長時間を必要としたり、得られた膜の強度が弱くなるという問題があった。また、特許文献2のコーティング溶液は、グリセリン脂肪酸エステルの添加により発生した泡を含むために一定速度で送液することが難しく、そのため、このコーティング溶液から膜を製造した場合、均一な厚さの膜を得ることは容易ではなかった。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開平10-324642号公報

【特許文献2】国際公開第2008/075448号パンフレット

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、膜形成の際の作業性と乾燥効率がよく、且つ耐水性、可塑性および強度に優れ、さらに酸の残存率の低いキトサン膜、特に、食品、医薬品及び動物飼料分野で経口組成物のコーティングに使用することができるキトサン膜を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記課題を解決するため、本発明者らは鋭意検討した結果、キトサン含有酸性水溶液に所定量の多価アルコールとゼインとを配合することにより、飛躍的に造膜性が向上すること、しかも酸の残存率が低く、且つ耐水性、弾力性及び強度に優れたキトサン膜を得ることができることを見出した。

30

【0008】

すなわち、本発明は、キトサン100質量部と、多価アルコール0.5~150質量部と、ゼイン0.5~100質量部とを含有することを特徴とする、キトサン含有組成物を提供する。

また本発明は、上記キトサン含有組成物を用いて製造されたキトサン膜で被覆されていることを特徴とする、キトサンコーティング組成物を提供する。

また本発明は、上記キトサンコーティング組成物を含有する食品、医薬品又は飼料を提供する。

【発明の効果】

40

【0009】

本発明のキトサン含有組成物によれば、膜形成の際の作業性と乾燥効率がよく、且つ耐水性、可塑性および強度に優れ、さらに酸の残存率の低いキトサン膜を製造することができる。本発明のキトサン含有組成物から製造されたキトサン膜は、食品、医薬品及び動物飼料分野における経口組成物用のキトサンコーティングとして有用である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明のキトサン含有組成物は、造膜性と乾燥効率に優れているため、当該組成物を用いることによりキトサン膜製造の作業性が向上する。また本発明のキトサン含有組成物は泡をほとんど含まないため、均一な厚さのキトサン膜をより容易に製造することが可能と

50

なる。本発明のキトサン含有組成物を用いることにより、酸の残存率が低く、且つ耐水性、可塑性および強度に優れたキトサン膜を製造することができる。さらに本発明のキトサン含有組成物は酸の揮発性がよいため、形成させた膜の乾燥温度を低く抑えることができる。したがって、本発明のキトサン含有組成物を用いてキトサンコーティング組成物を製造すれば、膜の乾燥工程の加熱による被覆物の品質低下を防止することができる。さらに、当該キトサンコーティングを施した組成物に、さらに耐酸性被膜を施すことにより、胃と小腸を通過し大腸で崩壊する大腸崩壊性組成物を得ることができる。

【0011】

本発明のキトサン含有組成物に用いるキトサンは、その分子量や脱アセチル化度に特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。酸性液への溶解性やコーティング適正を考慮すると、脱アセチル化度が60%以上のものが好ましい。本発明のキトサン含有組成物におけるキトサンの含有量は、該組成物の全質量中、0.05~12質量%、好ましくは1~5質量%であり得る。

10

【0012】

本発明のキトサン含有組成物に用いる多価アルコールとしては、2~6価の多価アルコールが挙げられるが、キトサンとの相溶性やキトサン膜の可塑性の点からは、グリセリン、ソルビトールおよびマンニトールが好ましく、グリセリンがより好ましい。本発明のキトサン含有組成物において、上記の多価アルコールは、1種でまたは2種以上組み合わせで用いることができる。本発明のキトサン含有組成物における上記多価アルコールの含有量は、キトサン100質量部に対して0.5~150質量部、好ましくは5~120質量部であり得る。多価アルコールの含有量が上記の量よりも多いかまたは少ない場合、該組成物から調製したキトサン膜が軟らかくなりすぎるかまたは硬くなりすぎ、いずれの場合も、キトサン膜が崩壊しやすくなる。

20

【0013】

本発明のキトサン含有組成物は、さらにゼインを含有する。本発明では、キトサン膜にゼインを配合することで、従来のキトサン膜の欠点を補い、優れたキトサン含有被膜を得ることを可能にした。ゼインは、従来のキトサンコーティング製剤にも使用されていたが、胃酸耐性被膜としてキトサンコーティングの上層に別途被覆されるのが一般的であり(例えば特許文献1)、大腸溶性層であるキトサン含有層に添加されることはなかった。本発明では、キトサン含有膜の原料となるキトサン含有組成物にゼインを添加することにより、造膜性を向上させ、また得られるキトサン膜により高い耐水性を付与することに成功した。

30

【0014】

ゼインは、トウモロコシから抽出される非水溶性の蛋白質であり、別名トウモロコシ蛋白ともいわれている。精製されたゼインは、通常、白色~淡黄色の粉末である。ゼインは、水やエタノールにはほとんど溶けないが、含水エタノールやアセトンには溶けやすく、また、強アルカリ性領域またはタンパク分解酵素の作用により溶解する。ゼインは、安全性が高く、食品や医薬品の添加物として多く用いられている。

【0015】

本発明のキトサン含有組成物におけるゼインの含有量は、キトサン100質量部に対して0.5~100質量部、好ましくは5~80質量部であり得る。ゼインの含有量が上記の量よりも少ないと、該組成物の造膜性が低下し、また得られたキトサン膜の耐水性が低下して崩壊しやすくなる。他方、ゼインの含有量が上記の量よりも多い場合、得られたキトサン膜が硬くなりすぎやはり崩壊性が悪くなる。

40

【0016】

本発明のキトサン含有組成物には、乾燥する際の酸の揮発性を高めるため、エタノールを添加してもよい。エタノールは通常、食品や医薬品の製造に用いられるものを用いることができる。本発明のキトサン含有組成物におけるエタノールの含有量は、組成物の全質量中、40~90質量%、好ましくは50~80質量%であり得る。エタノールの含有量が40質量%未満であると乾燥効率が低下して組成物が濁りを生じ、他方、エタノールの

50

含有量が90質量%を超えると、製造コストが高くなるとともに、組成物が濁りを生じるため好ましくない。本発明のキトサン含有組成物は、澄明な、泡の少ない液であることが望ましい。

【0017】

本発明のキトサン含有組成物に配合できるその他の成分としては、例えば、造膜性基材、フィラー、可塑剤等が挙げられるが、さらに他の成分も目的に応じて適宜選択することができ、本発明の効果を損なわない限り特に制限はない。

【0018】

本発明のキトサン含有組成物に、造膜性を有する基材を添加すると、キトサン膜を製造するのにより有利であり、また被膜の形成もより容易となる。さらに、造膜性に加えて乳10
化力も保持する基材を添加すると一層有利である。造膜性および乳化力を有する基材の例としては、水溶性セルロース、例えば、アルキルセルロース（例えば、メチルセルロース、エチルセルロース等）、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等）、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース等）などが挙げられる。このうち、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）が好ましい。水溶性セルロース以外の例としては、プルラン、アラビアガム、カラギーナン、微粒酸化ケイ素、微結晶セルロース、ヘミロース、寒天、ゼラチン、キサンタンガム、カゼイン、乳蛋白質、オリゴ糖、マルトデキストリン、カルメロースナトリウム（CMCナトリウム）、澱粉、アルファー化デンプン、加工デンプン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン（PVP）、ならびにコーンファイバー、グアーガムおよびペクチンなどのゲル化剤、増粘剤および水溶性多糖類が挙げられる。上記に挙げた造膜性基材は、単独でまたは適宜組み合わせで使用することができる。本発明のキトサン含有組成物における造膜性基材の含有量は、該組成物のキトサン100質量部に対して0.1～100質量部であり得る。20

【0019】

フィラーとしては、特に制限はないが、例えば、タルク、沈降炭酸カルシウム、二酸化珪素、微結晶セルロース、還元麦芽糖、ベントナイト、炭素数10以上の有機酸の金属塩などが挙げられる。本発明のキトサン含有組成物におけるフィラーの含有量は、該組成物のキトサン100質量部に対して0.06～60質量部であり得る。30

【0020】

可塑剤としては、特に制限はないが、例えば、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、有機酸モノグリセリド、ジグリセリン、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、レシチン、ソルピタン脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ショ糖エステル、植物油脂などが挙げられる。これらの中でも、食品や医薬品分野で用いる材料であるプロピレングリコール、ポリグリセリン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ショ糖エステル、植物油脂などが好ましい。本発明のキトサン含有組成物における可塑剤の含有量は、該組成物のキトサン100質量部に対して0.05～100質量部であり得る。40

【0021】

本発明のキトサン含有組成物は、上記キトサン、多価アルコールおよびゼイン、ならびに必要に応じて、上記エタノールやその他の成分を、酸性水溶液に溶解させることによって調製することができる。上記酸性水溶液に共存させる酸としては、無機酸および有機酸が挙げられるが、無機酸はキトサンとの相互作用が強いため、有機酸が好ましい。有機酸としては、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が、常圧において十分な揮発性を有する点で、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸が好ましい。これらの中でも、安価であり、取り扱い易く、且つキトサン含有層に残留しても人体への影響が少ない点で、酢酸がより好ましい。

【0022】

10

20

30

40

50

上記酸性水溶液のpHは、3.5～6.5の範囲であればよい。pHが3.5未満であると、キトサン膜からの酸の除去が効率良く行えず、耐水性の高いキトサン膜を得ることが困難となることがある。他方、pHが6.5より高くなると、水溶液へのキトサンの溶解性が低下する。

【0023】

本発明のキトサン含有組成物を調製する手順としては、最終的に上記キトサン、多価アルコールおよびゼイン、ならびに必要に応じて、上記エタノールやその他の成分が溶解した酸性水溶液が得られるのであれば、特に限定されない。例えば、キトサンを溶解させた酸性溶液に、多価アルコールと、エタノール水溶液に溶解させたゼインを添加することによって、本発明のキトサン含有組成物を調製することができる。上記成分を添加、混合する際には攪拌機などを用いてもよいが、攪拌は比較的低速で行うことが望ましい。過度の攪拌を行うと、溶液に泡が生じたり、溶液中のキトサンの分子量が低下することがある。

10

【0024】

本発明のキトサン含有組成物の粘度は、室温状態で5～500mPa・sが好ましい。粘度が上記範囲より小さいかまたは大きい場合、当該組成物からキトサン膜を形成しにくくなる。本明細書におけるキトサン含有組成物の粘度とは、C型粘度計(TOKIMEC INC製)によって測定された値である。

【0025】

本発明のキトサン含有組成物を用いてキトサン膜を製造することができる。キトサン膜は、塗布、噴霧、浸漬等の手段によって、固体基材表面に本発明のキトサン含有組成物を付着させ、次いで付着させた該組成物を乾燥させることによって製造することができる。あるいは、ソフトカプセルの被膜形成時にキトサン含有組成物を一緒に配合し、乾燥させることによりキトサン含有膜を製造することができる。

20

【0026】

具体的な例としては、通常使用されるコーティング装置、例えば、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)、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グラニュレーター、グラニュレックス、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)などを用いて、固体基材を流動させながら、乾燥空気を給気および排気させつつ、スプレーなどを用いて当該固体基材の表面に本発明のキトサン含有組成物を噴霧するとともに、噴霧した該組成物を乾燥させて酸を除去することによって、キトサン膜を製造することができる。

30

【0027】

上記給気の温度としては、特に制限はないが、40～90℃が好ましい。給気温度が40℃未満であると、酸が十分に除去されないため、キトサン膜に耐水性が十分に付与されない。他方、給気温度が90℃を超えると、キトサン膜に着色、変形などの外観上の問題が生じるため好ましくない。また、水系のコーティングでは、給気温度が80℃を超えることは、コーティング装置にかかる負担が大きくなるため好ましくない。上記排気の温度としては、30～85℃であればよい。

40

【0028】

さらに、キトサン膜の被覆物がピフィズス菌のような熱に弱い性質を有する生菌の場合、上記給気温度は低いほど好ましい。このような場合は、本発明のキトサン含有組成物にエタノールを添加すると、給気温度を65～75℃またはそれ以下に設定できるため有利である。

【0029】

本発明のキトサン含有組成物から製造されたキトサン膜は、食品、医薬品及び動物飼料分野に適用できる。すなわち、本発明のキトサン含有組成物から製造されたキトサン膜で医薬成分、機能性成分等の各種有効成分を被覆することにより、キトサンコーティング組成物を得ることができる。さらに、当該キトサンコーティング組成物を含有する食品、飼

50

料、医薬品、サプリメント等を製造することもできる。当該キトサンコーティング組成物は、好ましくは経口で投与または摂取される組成物である。

【0030】

本発明のキトサンコーティング組成物の剤形としては、ソフトカプセル、ハードカプセル、シームレスカプセルなどのカプセル、錠剤、有核錠、二層錠、多層錠、丸剤、顆粒などが挙げられるが、特に制限されない。

【0031】

本発明のキトサンコーティング組成物をカプセルとする場合は、本発明のキトサン含有組成物から得られたキトサン膜をハードカプセル状に成型して、キトサン含有カプセルを製造し、これに上記固形物や液体を充填してもよい。例えば、キトサン含有カプセルは、本発明のキトサン含有組成物に金属製のピンを浸し、引き上げ、形状を確保した後、乾燥させることによって製造することができる。必要に応じて、該組成物に、さらに水、着色剤（例えば、酸化チタン、ベンガラ、青色2号、黄色5号等）、不透明化剤（例えば、酸化チタン等）、香料などを配合することもできる。ハードカプセルのサイズとしては、00号、0号、1号、2号、3号、4号、5号などがあるが、本発明ではいずれのサイズのハードカプセルも使用することができる。

10

【0032】

あるいは、通常のハードカプセル、ソフトカプセル、シームレスカプセルを、本発明のキトサン含有組成物から得られたキトサン膜で被覆してもよい。または、カプセルの被膜形成時にその基材であるゼラチン、セルロースやデンプンなどと一緒にキトサン含有組成物を配合し通常の被膜形成を行い、通常の方法でカプセルを成型してもよい。その場合は必要に応じてカラギーナン、ペクチン、グアーガム、アラビアガム及び大豆多糖類などのゲル化剤や増粘安定剤などを添加してもよい。本発明のキトサン含有組成物で被覆するハードカプセルとしては、植物由来のセルロースを変性させたセルロース誘導体や、ゼラチン由来の原料を用いて製造されたものが好ましい。当該ハードカプセルはまた、カプセルに内容物を充填した後、そのカプセルのボディ部とキャップ部との嵌合部に、バンドシールによりシールを行ってもよい。これにより、コーティングの際に嵌合部から本発明のキトサン含有組成物がカプセル内部に侵入することが防止され、また嵌合部が平滑化されることにより、薄く均等な厚さのキトサン被膜を形成することができる。バンドシールは必要に応じて行えばよく、コーティングや嵌合が有効になされていれば必ずしも必要ではない。

20

30

【0033】

本発明のキトサンコーティング組成物を錠剤や丸剤、顆粒とする場合は、通常の方法で得られた錠剤や丸剤、顆粒を、本発明のキトサン含有組成物から製造されたキトサン膜で被覆すればよい。当該錠剤や丸剤は、その用途及び使用目的を考慮して、二層錠、多層錠、有核錠などの通常の形態にすることができる。また当該錠剤、丸剤または顆粒は、目的とする医薬成分や機能性成分に、必要に応じて、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、賦形剤等の、錠剤、丸剤または顆粒の製造に通常用いられる添加剤を配合して、製造することができる。製造後の当該錠剤、丸剤または顆粒を、本発明のキトサン含有組成物から得られたキトサン膜で被覆すればよい。

40

【0034】

上記本発明のキトサンコーティング組成物における、本発明のキトサン含有組成物から製造されたキトサン膜の質量比は、該キトサンコーティング組成物の形状、大きさ、質量などに応じて適宜選択することができる。例えば、本発明のキトサンコーティング組成物が錠剤、カプセルまたは顆粒である場合、被覆している内容物の全質量に対するキトサン膜の質量は、膜中のキトサン質量として、0.3～15.0質量%、好ましくは0.5～8.0質量%、より好ましくは0.8～3.0質量%である。上記質量が0.3質量%未満であると、キトサン膜が薄くなり、被膜としての機能を十分に果たさない。他方、上記質量が15.0質量%を超えると、キトサン膜形成に時間がかかり、組成物に相当量の熱が負荷されてしまうため、好ましくない。

50

【0035】

また、本発明のキトサンコーティング組成物は、多重コーティングされた組成物であってもよい。このような組成物は、例えば、直径7mm以下の小さな錠剤、シームレスカプセル、丸剤または顆粒を本発明のキトサン含有組成物から製造されたキトサン膜で被覆し、その被覆された錠剤、シームレスカプセル、丸剤または顆粒を、通常のカプセルに充填し、当該カプセル表面に腸溶性被膜を被覆することにより製造することができる。さらに腸溶性被膜で被覆する前に、カプセルのボディ部とキャップ部との嵌合部に、必要に応じてバンドシールによりシールを行ってもよい。バンドシールにより嵌合部が平滑化されることで、カプセル表面に薄く均等な厚さの腸溶性被膜のコーティング膜を形成しやすくなる。

10

【0036】

あるいは、本発明のキトサンコーティング組成物は、本発明のキトサン含有組成物から製造されたキトサン被膜のさらにその上に耐酸性被膜を施すことにより、大腸で崩壊する大腸崩壊性組成物として製造することができる。当該大腸崩壊性組成物は、耐酸性被膜によりキトサン被膜が崩壊することなく胃を通過することができ、その後小腸で耐酸性被膜が溶解されるとキトサン被膜を露出し、次いで露出したキトサン被膜が大腸で分解されると、崩壊して内部の有効成分を放出し、大腸に当該有効成分を送達することができる。

【0037】

上記耐酸性被膜としては、胃で溶解せず、小腸から大腸で溶解する腸溶性基材から形成された被膜が好ましい。当該腸溶性基材としては、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、メタクリル酸コポリマー、ヒプロメロースフタル酸エステル(HPMCP)、ゼイン、エチルセルロース、精製セラック、白色セラック、セラック、水性セラック等のセラック類などが挙げられる。これらの中でも、メタクリル酸コポリマー、CMEC、ゼイン、HPMCPおよびセラック類が、カプセル内部への水の浸入を防止する働きに優れている点で、好ましい。

20

【0038】

本発明のキトサンコーティング組成物に含有させる有効成分としては、特に制限はなく、あらゆる医薬成分および機能性成分が挙げられる。これらの成分は、組成物の用途に応じて選択されればよい。例えば、本発明のキトサンコーティング組成物が大腸崩壊性製剤である場合の有効成分としては、ビフィズス菌、乳酸菌、納豆菌およびこれらの混合物などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0039】

ビフィズス菌は、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る。例えば、ビフィドバクテリウム サーモフィラム(*Bifidobacterium Thermophilum*)、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(*Bifidobacterium bifidum*)、ビフィドバクテリウム プレーベ(*Bifidobacterium breve*)、ビフィドバクテリウム アドレセンティス(*Bifidobacterium adolescentis*)、ビフィドバクテリウム インファンティス(*Bifidobacterium infantis*)、ビフィドバクテリウム アニマリス(*Bifidobacterium animalis*)、ビフィドバクテリウム シュードロンガム(*Bifidobacterium pseudolongum*)などのビフィドバクテリウム属菌が挙げられる。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 プレーベ(*B. breve*)が好適に用いられる。上記ビフィズス菌は、いずれか1種を単独で使用してもよく、2種以上を適宜併用してもよい。

40

【0040】

乳酸菌も、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る。好適な例としては、ラクトバチルス属やストレプトコッカス属の菌、例えば、ラクトバチルス ガッセリ(*Lactobacillus gas*

50

seri)、ラクトバチルス アシドフィルス(Lactobacillus acidophilus)、ラクトバチルス カゼイ(Lactobacillus casei)、およびラクトバチルス ラムノーサ(Lactobacillus rhamnosus)、ならびに植物乳酸菌、例えば乳酸菌 R I E 株などが挙げられる。上記乳酸菌は、いずれか 1 種を単独で使用してもよく、2 種以上を適宜併用してもよい。

【0041】

さらに納豆菌も、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る。好適な例としては、市販の納豆に由来する納豆菌、ならびに市販の納豆菌、例えば高橋菌(高橋祐蔵研究所製、山形)、成瀬菌(株式会社成瀬醗酵化学研究所製、東京)、宮城野菌(有限会社宮城野納豆製造所製、仙台)、朝日菌(株式会社朝日工業製、東京)、日東菌(株式会社日東薬品工業製、京都)、目黒菌(株式会社目黒研究所製、大阪)等が挙げられる。上記納豆菌は、いずれか 1 種を単独で使用してもよく、2 種以上を適宜併用してもよい。

10

【0042】

上記ビフィズス菌、乳酸菌、納豆菌等に加えて、これらの菌に有用なオリゴ糖や、水溶性食物繊維、水不溶性食物繊維などの腸内環境の改善に役立つ成分、ビタミン類などを本発明のキトサンコーティング組成物にさらに含有させてもよい。オリゴ糖としては、乳糖、ラフィノース、ラクチュロース、スタキオース、フラクトオリゴ糖、大豆オリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、乳果オリゴ糖などが好ましい。

【0043】

本発明のキトサンコーティング組成物は、他の医薬製剤や機能性製剤と一緒に投与または摂取されてもよい。あるいは、他の医薬成分や機能性成分と一緒に、食品、飼料、医薬品、サプリメント等に含有されてもよい。

20

【実施例】

【0044】

以下、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例にのみ限定されるものではない。

【0045】

<製造例 1 ~ 12 : キトサン含有組成物の調製>

精製水に酢酸を加え pH を約 4 とした酸性水に、脱アセチル化度が 80 モル % 以上であるキトサン(フローナック C : 日本水産株式会社製)を溶解し、グリセリン(花王株式会社製)を添加してキトサン溶解液を得た。あるいは、グリセリンの代わりにまたはグリセリンに加えて、ソルビトール(三菱商事フードテック株式会社製)、ポリグリセリン脂肪酸エステル(デカグリセリンモノオレエート : 理研ビタミン株式会社製)、グリセリン脂肪酸エステル(グリセリルモノオレエート : 日光ケミカルズ株式会社製)、中鎖脂肪酸トリグリセリド(ココナード M T : 花王株式会社製)を添加した。ポリグリセリン脂肪酸エステルを添加する場合は、熱水に溶解した後冷却して得られたポリグリセリン脂肪酸エステルの溶液を、キトサン溶解液と混合した。

30

得られたキトサン溶解液に、さらにゼイン(小林ツエイン D P : 小林香料株式会社製)をエタノール溶液で溶解した液を添加した後、キトサンの最終濃度が 2 . 5 質量 % になるように精製水とエタノールで調整して、キトサン含有組成物を調製した。キトサン含有組成物中における各成分の含有量を表 1 に示す。

40

【0046】

【表 1】

| 成分 | 製造例 | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| キトサン | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) | 2.5 (100) |
| グリセリン | 0.625 (25) | 0.625 (25) | 1.25 (50) | 0.625 (25) | 2.0 (80) | — | 0.625 (25) | 0.625 (25) | 0.625 (25) | 0.625 (25) | — | 5 (200) |
| ソルビトール | | | | | | 0.25 (10) | — | — | — | — | — | |
| ポリグリセリン 脂肪酸エステル | | | | | | — | 0.075 (3) | — | — | — | — | |
| 中鎖脂肪酸 トリグリセリド | | | | | | — | — | 0.075 (3) | — | — | — | |
| グリセリン脂肪酸 エステル | | | | | | — | — | — | 0.075 (3) | — | — | |
| ゼイン | 0.25 (10) | 1.25 (50) | 2.5 (100) | 0.25 (10) | 0.25 (10) | 0.75 (30) | 0.25 (10) | 0.25 (10) | 0.25 (10) | — | 0.25 (10) | 0.25 (10) |
| エタノール | 60 | 60 | 60 | 80 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 0 | 60 | 60 |
| 水 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 | 残余 |
| 合計 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| pH | 5.9 | 5.8 | 5.4 | 5.7 | 5.7 | 5.8 | 5.6 | 5.7 | 5.6 | 5.3 | 5.5 | 5.8 |

質量% (質量部)

10

20

30

40

50

【0047】

< 試験例 1 : キャスティングフィルム >

製造例 1 ~ 12 の各キトサン含有組成物をトレーに流し入れ、50 で 12 時間乾燥させてキャスティングフィルムを作製した。当該フィルムの乾燥速度、残存酢酸量、耐水性、および弾力性を測定した。乾燥速度は、乾燥工程中に経時的にキャスティングフィルムの状態および臭いを調べることにより判定した。得られたキャスティングフィルムの一部を過塩素酸溶液に溶解し、フィルムの残存酢酸量を、Inertsil ODS-4 カラムを用いた HPLC にて、別に準備した酢酸の標準溶液に対するピーク面積比として求めた。耐水性は、日本薬局方崩壊試験法に基づき、10 mm 角のフィルムが精製水中で 90 分以上崩壊しないか否かで評価した。弾力性は、キャスティングフィルムを手で折り曲げて判断した。

【 0 0 4 8 】

結果を表 2 に示す。グリセリンおよびゼインを含有するキトサン含有組成物から製造されたキトサンフィルムは、乾燥が速く、酸の残存量が少なく、且つ耐水性と弾力性も良好であった。

【 0 0 4 9 】

【 表 2 】

| 製造例 | 乾燥速度 | 酢酸量 (%) | 酢酸臭 | 耐水性 (精製水中での崩壊性) | 弾力性 |
|-----|------|---------|---------|-----------------|---------|
| 1 | 乾燥速い | 0.07 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 2 | 乾燥速い | 0.09 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 3 | 乾燥速い | 0.10 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 4 | 乾燥速い | 0.07 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 5 | 乾燥速い | 0.10 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 6 | 乾燥速い | 0.11 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 7 | 乾燥速い | 0.09 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 8 | 乾燥速い | 0.12 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 9 | 乾燥速い | 0.13 | ほとんど無し | 崩壊せず | 弾力あり |
| 10 | 遅い | 1.28 | 若干酢酸臭あり | 膨潤し一部崩壊した | 硬く弾力性なし |
| 11 | 遅い | 1.15 | 酢酸臭あり | 膨潤し一部崩壊した | 軟らかい |
| 12 | やや遅い | 1.04 | 若干酢酸臭あり | 膨潤し一部崩壊した | 軟らかい |

10

【 0 0 5 0 】

20

< 試験例 2 : キトサンコーティングカプセル >

(キトサンコーティングカプセルの製造)

澱粉を充填した 3 号ハードカプセルに製造例 1 ~ 12 の各キトサン含有組成物を用いてコーティングを施した。コーティングは、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、乾燥温度を一定 (65) にして行った。キトサン膜で被覆した後のカプセルの表面に、カルナウパロウを微量塗布した。

カプセル質量に対するキトサンコーティングの質量は、約 1 . 4 質量 % であった。必要量のコーティングを施すのに要した時間をコーティング時間として測定した。

【 0 0 5 1 】

30

(残存酢酸量・膜強度試験)

得られた各カプセルを過塩素酸溶液に溶解し、残存酢酸量を、Inertsil ODS-4 のカラムを用いた HPLC にて、別に準備した酢酸の標準溶液に対するピーク面積比として求めた。またカプセルの膜強度を、加圧式測定器 (ミネベア株式会社製 荷重測定器) でカプセルが割れる圧力として測定した。

【 0 0 5 2 】

40

(崩壊試験)

上記で得られた各キトサンコーティングカプセルの崩壊性を調べた。崩壊試験は、各カプセルを 6 個ずつ用い、日本薬局方の崩壊試験装置を用いて行った。

最初に、カプセルを補助盤無しの条件で、精製水中で 90 分間上下運動を行った後、カプセルの崩壊性を下記評価基準に従って 3 段階で判定した。

- 評価基準 - (精製水中での崩壊性)

A : 6 個すべてが形状を維持し、膨潤や崩壊などの変形が認められなかった (適合)

B : 6 個中 2 個以内で若干膨潤・崩壊などの変形が認められた (適合)

C : 6 個中 3 個以上で内容物が溶出された (不適)

精製水中での崩壊試験で適合の評価が出たカプセルを、続いて、大腸想定液である pH 3 . 5 の酢酸緩衝液 (Michaelis の緩衝液) 中に入れ、60 分間上下運動を行った後、カプセルの崩壊の有無を観察した。

【 0 0 5 3 】

結果を表 3 に示す。グリセリンおよびゼインを含有するキトサン含有組成物から製造されたキトサンコーティングカプセルは、コーティング時間が短く乾燥効率がよく、酸の残

50

存量も少なかった。また耐水性および強度が高く、良好な大腸崩壊性を示した。

【 0 0 5 4 】

【 表 3 】

| 製造例 | 崩壊試験 | | コーティング 時間 (分) | 酢酸量 (%) | 膜強度 (N) | 総合評価 |
|-----|-------------|---------|------------------|------------|---------------|------|
| | 精製水 | 大腸想定液 | | | | |
| 1 | A | 全カプセル崩壊 | 85 | 0.03 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 2 | A | 全カプセル崩壊 | 90 | 0.03 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 3 | A | 全カプセル崩壊 | 85 | 0.03 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 4 | A | 全カプセル崩壊 | 90 | 0.03 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 5 | A | 全カプセル崩壊 | 85 | 0.03 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 6 | B (2個膨潤) | 全カプセル崩壊 | 95 | 0.14 | 400で1つ割れる | 良好 |
| 7 | A | 全カプセル崩壊 | 90 | 0.05 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 8 | A | 全カプセル崩壊 | 90 | 0.10 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 9 | A (1個膨潤) | 全カプセル崩壊 | 90 | 0.11 | 全て \geq 450 | 良好 |
| 10 | C (3カプセル崩壊) | 実施せず | 125 | 1.22 | 330で1つ割れる | 不良 |
| 11 | C (3カプセル崩壊) | 実施せず | 120 | 0.38 | 360で1つ割れる | 不良 |
| 12 | C (3カプセル崩壊) | 実施せず | 125 | 0.42 | 340で1つ割れる | 不良 |

10

20

【 0 0 5 5 】

< 試験例 3 : 耐酸性基材コーティングカプセル >

(耐酸性基材コーティングカプセルの製造)

試験例 2 と同じ手順にて製造例 1 ~ 12 の各キトサン含有組成物を用いてキトサンコーティングを施したカプセルを、耐酸性基材であるシェラックでコーティング (カプセル質量に対して約 1 . 2 質量%) した後、表面にカルナウバロウを微量塗布した。

(ゼインコーティングカプセルの製造)

試験例 2 と同じ手順にて製造例 11 のキトサン含有組成物を用いてコーティングを施したカプセルの表面に、ゼインコーティング (カプセル質量に対して約 1 . 2 質量%) を施した後、表面にカルナウバロウを微量塗布した。ゼインのコーティングに用いたゼイン溶液は、ゼイン (小林ツエイン DP (小林香料株式会社製)) を 6 % 濃度となるように 60 % エタノール溶液に溶解し、可塑剤としてグリセリン (花王株式会社製) をゼインに対し 30 % 添加し調製した。ゼインのコーティング時間は 25 分であった。

30

【 0 0 5 6 】

(残存酢酸量・膜強度試験)

得られた各カプセルを過塩素酸溶液に溶解し、残存酢酸量を、Inertsil ODS-4 のカラムを用いた HPLC にて、別に準備した酢酸の標準溶液に対するピーク面積比として求めた。またカプセルの膜強度を、加圧式測定器 (ミネベア株式会社製 荷重測定器) でカプセルが割れる圧力として測定した。

【 0 0 5 7 】

40

(崩壊試験)

上記で得られた各キトサンコーティングカプセルの大腸崩壊性を調べた。崩壊試験は、各カプセルを 6 個ずつ使い、日本薬局方の崩壊試験装置を用いて行った。

カプセルを、補助盤無しの条件で、pH 1 . 2 の溶液 (胃想定液) 中で 60 分間上下運動させ、続いて pH 6 . 8 の溶液 (小腸想定液) 中で 120 分間上下運動させ、その後、pH 3 . 5 の溶液 (大腸想定液) 中で 120 分間上下運動させた。各溶液中でのカプセルの崩壊性を下記評価基準に従って 3 段階で判定した。

- 評価基準 - (溶液中での崩壊性)

A : 6 個すべてが形状を維持し、膨潤や崩壊などの変形が認められなかった (適合)

B : 6 個中 2 個以内で若干膨潤・崩壊などの変形が認められる (適合)

50

C : 6 個中 3 個以上で内容物が溶出された (不適)

【0058】

結果を表 4 に示す。グリセリンおよびゼインを含有するキトサン含有組成物から製造されたキトサンコーティングカプセルを耐酸性基材コーティングすることにより、胃や小腸では崩壊せず、大腸で良好な崩壊性を示すカプセルが得られた。一方、ゼインを含有しないキトサン膜の上からゼインコーティングしたカプセルは、強度が弱く、また胃や小腸で崩壊しやすいことが分かった。

【0059】

【表 4】

| 製造例 | 崩壊試験 | | | 酢酸量 (%) | 膜強度 (N) | 総合評価 |
|-----------|-------------|-------------|---------|---------|-----------|------|
| | 胃想定液 | 小腸想定液 | 大腸想定液 | | | |
| 1 | A | B (1カプセル膨潤) | 全カプセル崩壊 | 0.02 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 2 | A | A | 全カプセル崩壊 | 0.03 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 3 | A | A | 全カプセル崩壊 | 0.05 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 4 | A | A | 全カプセル崩壊 | 0.05 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 5 | A | A | 全カプセル崩壊 | 0.06 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 6 | B (1カプセル膨潤) | B (2カプセル膨潤) | 全カプセル崩壊 | 0.12 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 7 | A | A | 全カプセル崩壊 | 0.05 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 8 | A | B (2カプセル膨潤) | 全カプセル崩壊 | 0.08 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 9 | A | B (2カプセル膨潤) | 全カプセル崩壊 | 0.07 | 全て≥ 450 | 良好 |
| 10 | C (2カプセル崩壊) | C (4カプセル崩壊) | 実施せず | 1.16 | 330で1つ割れる | 不良 |
| 11 | C (2カプセル崩壊) | C (4カプセル崩壊) | 実施せず | 0.40 | 360で1つ割れる | 不良 |
| 12 | B (2カプセル崩壊) | C (3カプセル崩壊) | 実施せず | 0.32 | 全て≥ 450 | 不良 |
| ゼインコーティング | C (3カプセル崩壊) | C (3カプセル崩壊) | 実施せず | 1.16 | 290で1つ割れる | 不良 |

10

20

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | | | F I | | | テーマコード(参考) |
|--------------|------|-----------|---------|------|---------|------------|
| A 2 3 L | 1/00 | (2006.01) | A 2 3 L | 1/00 | | F |
| A 2 3 K | 1/16 | (2006.01) | A 2 3 L | 1/00 | | C |
| | | | A 2 3 K | 1/16 | 3 0 5 Z | |

(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 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

Fターム(参考) 2B150 DJ08

4B035 LC06 LE07 LE12 LG05 LG15 LG20 LK14 LP26

4C076 AA44 AA60 AA64 BB01 CC40 DD38H EE30H EE37H EE41H EE55K

EE57K FF22 FF25