



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104968356 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201380066998. 9

A61K 9/48(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 05. 17

A61K 47/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/36(2006. 01)

2012-279945 2012. 12. 21 JP

A61K 47/42(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/063748 2013. 05. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/097664 JA 2014. 06. 26

(71) 申请人 日清药业股份有限公司

地址 日本东京都

(72) 发明人 竹本有贵 峰村刚

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 杜艳玲 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 35/741(2015. 01)

权利要求书1页 说明书17页

(54) 发明名称

大肠输送胶囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供可使活性成分不在胃或小肠中丧失而到达大肠、且可在大肠中迅速释出该活性成分的大肠输送系统。本发明提供用于大肠输送的组合物,其含有:内包大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊;覆盖该胶囊的含壳聚糖层;和覆盖该含壳聚糖层的含肠溶性基质层;该含壳聚糖层中的壳聚糖质量相对于该胶囊的质量为0.5质量%-8.0质量%。

1. 用于大肠输送的组合物,其含有:内包大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊;覆盖所述胶囊的含壳聚糖层;和覆盖所述含壳聚糖层的含肠溶性基质层;所述含壳聚糖层中的壳聚糖质量相对于所述胶囊的质量为 0.5 质量 %-8.0 质量 %。

2. 如权利要求 1 的组合物,其中,所述含壳聚糖层为含有壳聚糖及玉米醇溶蛋白的层。

3. 如权利要求 2 的组合物,其中,在所述含有壳聚糖及玉米醇溶蛋白的层中,所述玉米醇溶蛋白的含量相对于 100 质量份所述壳聚糖为 0.5 质量份 -100 质量份。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项的组合物,其中,所述藻酸为选自藻酸、藻酸盐及藻酸的酯中的至少 1 种。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项的组合物,其中,所述胶囊中内包的所述藻酸的量为所述胶囊内的填充物中的 0.1 质量 %-20 质量 %,且所述胶囊中内包的所述钙盐的量相对于 100 质量份所述藻酸为 2 质量份 -40 质量份。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一项的组合物,其中,所述含肠溶性基质层的量为,以所述层中的肠溶性基质的质量换算,相对于所述胶囊的质量为 0.5 质量 %-10.0 质量 %。

7. 制备用于大肠输送的组合物的方法,其包括:

准备内包大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊;

用含壳聚糖层覆盖所述胶囊;及

对用所述含壳聚糖层覆盖的胶囊进一步覆盖含肠溶性基质层;

其中,所述含壳聚糖层中的壳聚糖质量相对于所述胶囊的质量为 0.5 质量 %-8.0 质量 %。

8. 如权利要求 7 的方法,其中,所述含壳聚糖层为含有壳聚糖及玉米醇溶蛋白的层。

9. 如权利要求 8 的方法,其中,在所述含有壳聚糖及玉米醇溶蛋白的层中,所述玉米醇溶蛋白的含量相对于 100 质量份所述壳聚糖为 0.5 质量份 -100 质量份。

10. 如权利要求 7 至 9 中任一项的方法,其中,所述藻酸为选自藻酸、藻酸盐及藻酸的酯中的至少 1 种。

11. 如权利要求 7 至 10 中任一项的方法,其中,所述胶囊中内包的所述藻酸的量为所述胶囊内的填充物中的 0.1 质量 %-20 质量 %,且所述胶囊中内包的所述钙盐的量相对于 100 质量份所述藻酸为 2 质量份 -40 质量份。

12. 如权利要求 7 至 11 中任一项的方法,其中,所述含肠溶性基质层的量为,以所述层中的肠溶性基质的质量换算,相对于所述胶囊的质量为 0.5 质量 %-10.0 质量 %。

大肠输送胶囊及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含有大肠有用菌的用于大肠输送的组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 以往,尝试通过服用组合了有用的微生物的药物制剂、保健食品、健康辅助食品等,以发挥健康机能。已知双歧杆菌、乳酸菌等有益肠内细菌在肠内抑制大肠杆菌等有害菌的增殖、改善肠内细菌群及肠内环境,具有整肠作用等各种保健效果。含有这些菌的活菌的口服药物制剂、酸牛乳(yogurt)等各种食品被市售。然而,在口服摄取活菌的情况下,在通过胃、小肠时,活菌大多因胃酸、胆汁酸等消化液而失活。因此,为了使有效量的活菌到达作为作用部位的大肠,必须大量地口服摄取活菌。

[0003] 以防止消化液造成的活菌失活为目的,开发了包含被物理性保护的活菌的口服制剂。然而,如果保护过于坚固,则服用的活菌通过大肠排泄,也得不到充分效果。因此,需要使在大肠中有用的活菌不在胃、小肠失活,能够以存活状态到达作为作用部位的大肠,且可使到达大肠的活菌于此适当释出的大肠输送系统。

[0004] 在专利文献1及2中,提出包含由壳聚糖被膜覆盖的活性成分的大肠输送系统制剂。由于壳聚糖是被大肠的微生物同化的物质,因此在该制剂到达大肠时,覆盖活性成分的壳聚糖被膜于此分解,释出内包的活性成分。然而,由于壳聚糖对酸具有溶解性,壳聚糖被膜也被胃酸分解。因此,上述大肠输送系统制剂中,通过从壳聚糖被膜上进一步涂布耐酸性被膜,防止胃酸引起的壳聚糖被膜的分解。作为耐酸性被膜的材料,专利文献1及2中记载了小麦醇溶蛋白、玉米醇溶蛋白等谷醇溶蛋白蛋白质,油脂类,甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物等阴离子型丙烯酸树脂,羟丙甲基纤维素醋酸丁二酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯等纤维素衍生物等。

[0005] 然而,即使是上述的具有耐酸性被膜的制剂,在通过胃到达小肠时,耐酸性覆膜仍崩解而露出壳聚糖被膜。由于壳聚糖被膜中通常存在多数的细孔,因此在露出了壳聚糖被膜的制剂通过小肠期间,肠液等水分由该细孔侵入制剂内部,使活性成分的一部分失活或流出。如果增厚壳聚糖被膜,可某些程度地解决此问题,但是,厚的壳聚糖被膜在制备中耗费时间与劳力,且在处理时容易破损,因此不佳。进一步地,由于壳聚糖具有吸水性强、容易保持水分的性质,因此越增厚壳聚糖被膜,则在肠内等水分多的环境壳聚糖被膜吸水溶胀,因而制剂构造变脆、容易崩解。

[0006] 藻酸及藻酸钾、藻酸铵、藻酸钙、藻酸钠等藻酸盐,作为片剂的赋形剂、崩解剂、及增粘剂、凝胶化剂、分散剂等用于药物、食品的制备。专利文献3及4中,提出由含有明胶、琼脂、果胶、胶类、藻酸等多糖类的薄膜构成的肠溶性胶囊。然而,它们虽然在胃中不崩解,但为以在小肠崩解为目的制备的胶囊,并非为了向大肠输送物质而制备的。

[0007] 现有技术文献

专利文献

专利文献1:特公平08-013748号公报

专利文献 2 :特开平 10-324642 号公报

专利文献 3 :特开 2009-185022 号公报

专利文献 4 :特开 2009-196961 号公报。

[0008] 发明概述

发明要解决的问题

因此,期待可防止胃及小肠中水分侵入、活性成分不在胃或小肠失活或流出而到达大肠、且在大肠中其活性成分可迅速释出的大肠输送系统。

[0009] 解决问题的手段

本发明人经潜心研究,结果发现,通过将活性成分与藻酸及钙盐一起内包于胶囊、用具有特定厚度的含壳聚糖的层覆盖内包活性成分的胶囊表面、进一步于其上覆盖含肠溶性基质的层,获得具有薄且在胃、肠中难以崩解的含壳聚糖被膜、且能够使活性成分不失去而输送至大肠的组合物。本发明人另外发现,通过该组合物,可在维持菌数的状态下将大肠有用菌输送至大肠并释出。

[0010] 也即,本发明提供用于大肠输送的组合物,其含有:内包大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊;覆盖该胶囊的含壳聚糖层;和覆盖该含壳聚糖层的含肠溶性基质层;该含壳聚糖层中的壳聚糖质量相对于该胶囊质量为 0.5 质量 %-8.0 质量 %。

[0011] 另外,本发明提供制备上述用于大肠输送的组合物的方法。

[0012] 发明效果

本发明的用于大肠输送的组合物,由于内包有用菌的胶囊被含壳聚糖层及含肠溶性基质层覆盖,进一步于胶囊内含有有用菌连同藻酸及钙盐,因此是于胃、小肠中不崩解,使胶囊内所含的有用菌不失活或流出而可向大肠输送的大肠输送系统。进一步,本发明的用于大肠输送的组合物在大肠中迅速分解而释出胶囊内的有用菌。因此,本发明的用于大肠输送的组合物对于肠内的细菌群及肠内环境的改善是有用的。

[0013] 本发明的实施方式

本发明的用于大肠输送的组合物含有:内包大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊;覆盖该胶囊的含壳聚糖层;和覆盖该含壳聚糖层的含肠溶性基质层。

[0014] 本发明的用于大肠输送的组合物在口服摄取时,由于含肠溶性基质层保护抵抗胃酸,因而防止胶囊内部的大肠有用菌因胃酸而失活。本发明的用于大肠输送的组合物由胃移动至小肠时,含肠溶性基质层因小肠消化液而溶解,露出含壳聚糖层。然而,本发明的组合物中,通过该含壳聚糖层、以及在胶囊内部具有藻酸及钙盐,防止胶囊因小肠的消化液、其它水分而溶胀、崩解,且保护胶囊内部的大肠有用菌免于在小肠失活、流出。最终于大肠中,含壳聚糖层与胶囊被居住于大肠中的微生物同化崩解,胶囊内部的大肠有用菌在大肠释出。胶囊内部的大肠有用菌由于被保护免于在胃、肠中失活、流出,因此可在保持高菌数及生物活性的状态下在大肠释出。即使胶囊内部的大肠有用菌为活菌,也可于维持高活菌数下输送至大肠。因此,本发明的用于大肠输送的组合物对肠内细菌群的改善、肠内环境的改善或整肠是有用的。

[0015] 本发明的用于大肠输送的组合物含有内包大肠有用菌的胶囊。该胶囊所含的大肠有用菌可为于大肠中发挥对生物体有利的机能的菌即可。作为该大肠有用菌的例子,可列举有益肠内细菌,例如双歧杆菌、乳酸菌、纳豆菌等。

[0016] 作为上述双歧杆菌,如果对人体造成有益作用则无特别限制,可按照目的适当选择。作为双歧杆菌的例子,可列举嗜热双歧杆菌 (*Bifidobacterium Thermophilum*)、长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、分岐双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、短双歧杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、青春双歧杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*)、婴儿双歧杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、动物双歧杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、假长双歧杆菌 (*Bifidobacterium pseudolongum*) 等属于双歧杆菌属的菌。这些之中,优选可作为食品应用的菌长双歧杆菌 (*B. longum*)、分岐双歧杆菌 (*B. bifidum*) 及短双歧杆菌 (*B. breve*)。上述双歧杆菌可单独使用任一种,也可联合应用任意 2 种以上。

[0017] 作为上述乳酸菌,如果对人体造成有益作用则无特别限制,可按照目的而适当选择。作为乳酸菌的优选例,可列举乳杆菌属、链球菌属的菌,例如加氏乳杆菌 (*Lactobacillus gasseri*)、嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*) 和鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*),及植物乳酸菌例如乳酸菌 RIE 株等。上述乳酸菌可单独使用任一种,也可联合应用任意 2 种以上。

[0018] 作为上述纳豆菌,如果对人体造成有益作用则无特别限制,可按照目的而适当选择。作为纳豆菌的优选例,可列举来自市售纳豆的纳豆菌,以及市售的纳豆菌,例如高桥菌(高桥祐藏研究所制,山形)、成濑菌(成濑发酵化学研究所股份有限公司制,东京)、宫城野菌(宫城野纳豆制造所有限公司制,仙台)、朝日菌(朝日工业股份有限公司制,东京)、日东菌(日东药品工业股份有限公司制,京都)、目黑菌(目黑研究所股份有限公司制,大阪)等。上述纳豆菌可单独使用任一种,也可联合应用任意 2 种以上。

[0019] 优选地,本发明的用于大肠输送的组合物中所含的大肠有用菌含有选自上述列举的双歧杆菌、乳酸菌及纳豆菌的至少 1 种,更优选含有选自上述列举的双歧杆菌的至少 1 种,更优选为选自上述列举的双歧杆菌的至少 1 种。该本发明的组合物中所含的大肠有用菌可为活菌、死菌、它们的菌破碎物、及它们的混合物,优选含有活菌。更优选地,该大肠有用菌以活菌状态填充至本发明组合物中,在输送至大肠时也维持高活菌数。

[0020] 本发明的用于大肠输送的组合物中所含的上述胶囊中,含有上述大肠有用菌连同藻酸及钙盐。该藻酸与胶囊内部的水分及钙反应而凝胶化,在胶囊的内壁侧与大肠有用菌的周围形成壁。因此,如果胶囊内具有藻酸与钙盐,即使在胃液、肠液等外部液体通过含壳聚糖层侵入胶囊内部时,也可将胶囊的溶胀、崩解及大肠有用菌的死灭、流出抑制在最小限度,另外可保护菌免于消化液、防止菌的失活。

[0021] 作为上述藻酸,可选择选自藻酸、藻酸盐及藻酸酯的至少 1 种。作为该藻酸盐,可列举藻酸钠、藻酸钾等 1 价盐;藻酸镁等 2 价盐;藻酸铵等碱性盐。作为该藻酸的酯,可列举藻酸丙二醇酯等。上述之中,由凝胶化的性能、凝胶的性质的观点而言,优选藻酸盐,更优选藻酸钠。

[0022] 作为上述钙盐,如果为容许添加至食品或药品中的钙盐即可,可列举例如选自柠檬酸钙、硫酸钙、乳酸钙、碳酸钙、氯化钙及磷酸钙的至少 1 种。其中优选碳酸钙。

[0023] 上述填充于胶囊中的藻酸的量,优选为胶囊填充物中 0.1 质量%-20 质量%、更优选 1 质量%-6 质量%。或者,上述胶囊中的藻酸的含量为,相对于胶囊中的大肠有用菌、或含有其的液状物或固形物的总质量,优选为 0.1 质量%-20 质量%、更优选为 1 质量%-6 质量%。上述胶囊中的钙盐的量优选为胶囊填充物中 0.02 质量%-8 质量%、更优选 0.05 质量%-3 质

量%。或者,上述胶囊中的钙盐的量为,相对于藻酸 100 质量%,优选为 2 质量%-40 质量%、更优选为 5 质量%-35 质量%。藻酸及钙盐可各自分别填充于上述胶囊中,也可将使藻酸及钙盐以上述比例事先混合的混合粉末填充于上述胶囊中。

[0024] 本发明的用于大肠输送的组合物中,作为内包大肠有用菌的胶囊,可列举通常用于制备药物、食品的胶囊,例如硬胶囊、软胶囊、无缝胶囊等。

[0025] 优选地,上述胶囊由以一直以来通用的明胶、或使来自动物或植物的纤维素改性而得的纤维素衍生物作为材料的基质制备。作为该纤维素衍生物,可列举例如烷基纤维素(例如甲基纤维素等)、羟烷基纤维素(例如羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等)、羟烷基烷基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基甲基纤维素、羟乙基乙基纤维素等)等。这些之中,优选羟烷基烷基纤维素,进一步地,由作为胶囊的强度优越的观点及在大肠内迅速溶解的观点而言,更优选 HPMC。上述基质材料可单独使用 1 种,也可联合应用 2 种以上。

[0026] 上述胶囊可按照内容物的量等制成所需的形状及尺寸。作为该胶囊的尺寸,可列举例如一般使用的 00 号、0 号、1 号、2 号、3 号、4 号、5 号等尺寸;作为形状,可列举长椭圆形、橄榄球型、球形等,但不限于这些。

[0027] 优选地,在上述胶囊中填充上述大肠有用菌的活菌。另外优选地,将上述大肠有用菌的活菌填充于上述胶囊中,然后于胶囊内使该菌进一步增殖。对于填充于上述胶囊时的大肠有用菌的形态,如果为可填充于胶囊内的形态则无特别限制,可按照菌的种类、本发明的用于大肠输送的组合物的使用目的而适当选择。例如,大肠有用菌可以悬浮于适当培养基的液状物、干燥粉末、混合该干燥粉末与氢化油脂等而得的固形物等的形态,填充于上述胶囊。对于向胶囊填充大肠有用菌的程序,可按照大肠有用菌的形态及胶囊种类由技术人员选择适当方法即可。

[0028] 在应当内包的大肠有用菌为对高温弱的菌的情况下或容易失活的菌的情况下,如果采用硬胶囊,则可在温度条件等较温和的条件下制备胶囊,因此优选。硬胶囊通过使由上述基质制备的体部与盖部嵌合而制备。该体部及盖部可按照一般硬胶囊的制备方法制备即可。例如,该体部及盖部可如下制备,于上述纤维素衍生物的水溶液中,浸入成形为体部及盖部的形状的金属制销,使纤维素衍生物水溶液附着于其表面后,将销由液体拉出使其干燥。

[0029] 在将大肠有用菌填充于上述硬胶囊时,可将大肠有用菌填充于该胶囊的体部即可。作为填充方法,可列举例如将含有大肠有用菌的液状物注入或滴下至胶囊的体部中的方法、一边振动给料机一边使粉末状的大肠有用菌落入胶囊的体部的方法等,但不限于这些。大肠有用菌向胶囊内的填充可使用公知的胶囊填充机例如全自动胶囊填充机(例如 Qualicaps 股份有限公司制、LIQFIL super 40 型)、全自动胶囊密封机(例如 Qualicaps 股份有限公司制、HICAPSEAL 40 型)等实施。通过对填充了大肠有用菌的体部嵌合盖部,可得到内包大肠有用菌的硬胶囊。

[0030] 在上述胶囊的嵌合部,也可进一步施行带式封合。带式封合的材料并无特别限制,可由公知物中适当选择,可列举例如明胶、纤维素衍生物、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)等。作为该纤维素衍生物,可列举上述列举的胶囊基质的材料。优选地,带式封合由与密封的硬胶囊的材料相同的材料制备。对胶囊施行带式封合的程序按照一般方法即可。例如,

将上述带式封合材料的水溶液涂布于硬胶囊的体部与盖部的嵌合部,使其干燥,由此可形成带式封合。带式封合在用含壳聚糖层涂布胶囊时防止涂布剂由嵌合部侵入胶囊内部,且使胶囊嵌合部平滑化,容易形成薄的均等厚度的含壳聚糖被膜。然而,带式封合按需要进行即可,如果嵌合、被膜形成有效,则不一定是必须的。

[0031] 填充于上述胶囊的大肠有用菌的量按照填充于该胶囊时的菌的形态、胶囊的尺寸等适当变更即可。填充于该胶囊的大肠有用菌的量优选为胶囊填充物中3质量%-90质量%,更优选为10质量%-60质量%。如果大肠有用菌的填充量过少,则本发明的用于大肠输送的组合物的肠内环境改善效果、整肠效果降低。另一方面,如果大肠有用菌的填充量过多,则肠内细菌群的平衡破坏,有发生腹泻等副作用之虞。或者,在大肠有用菌为干燥粉末形态的情况下,填充于胶囊时的大肠有用菌浓度优选为 1×10^6 cfu/g以上、更优选为 1×10^{10} cfu/g以上。另外,cfu表示菌落形成单位。在大肠有用菌为培养基悬浮物等液状物形态的情况下,如果菌浓度过高,则因液状物的粘度变高而难于填充于胶囊,因此优选在以低的菌浓度与培养基一起填充至胶囊后,在胶囊内使菌增殖至所需浓度。液状物中的大肠有用菌浓度优选为 1×10^6 cfu/g以上、更优选为 1×10^9 cfu/g - 1×10^{12} cfu/g。

[0032] 视需要,上述胶囊中也可进一步含有其它成分。作为其它成分,可列举:在将大肠有用菌制成液状物时使用的用于菌悬浮的培养基;在将大肠有用菌制成固形物时使用的氢化油脂;在使大肠有用菌成为干燥粉末时使用的乳糖、淀粉、干燥马铃薯淀粉等倍散剂;交叉藻聚糖、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、微粒二氧化硅、微晶纤维素、铁盐、半纤维素、明胶、黄原酸胶、酪蛋白、酪蛋白钠、酪蛋白钙、酪蛋白钾、酪蛋白镁、乳蛋白、乳蛋白肽类、乳蛋白消化物、普鲁兰(pullulan)、吉兰糖胶、乳铁蛋白、植物油脂、氢化油脂类、糖类、乳清、麦芽糖糊精、羧甲基纤维素钠、 α 化淀粉、加工淀粉等水分活性低或使水分活性降低的成分;以及寡糖、水溶性食物纤维、水不溶性食物纤维等对改善肠内环境有用的其它有效成分。上述列举的其它成分可单独使用任1种,也可联合应用任意2种以上。

[0033] 本发明的用于大肠输送的组合物如下制备,将以上述程序所得的内包大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊用含壳聚糖层覆盖,接着将覆盖该含壳聚糖层的胶囊进一步用含肠溶性基质层覆盖。本发明的用于大肠输送的组合物中,含有活性成分的胶囊由含壳聚糖层覆盖。

[0034] 上述含壳聚糖层所含的壳聚糖的脱乙酰化度、分子量等性状并无限制,但如果脱乙酰化度为60摩尔%以上,则由涂布溶液调制时对酸溶液的溶解性及造膜性的观点而言是优选的。该含壳聚糖层(干燥物)中的壳聚糖含量可为总质量中25质量%以上、优选25质量%-85质量%、进一步优选35质量%-80质量%。

[0035] 上述含壳聚糖层优选含有壳聚糖及玉米醇溶蛋白的层(下文也称为壳聚糖-玉米醇溶蛋白层)。如果该含壳聚糖层为壳聚糖-玉米醇溶蛋白层,则因含有壳聚糖及玉米醇溶蛋白两者,而显示与以往制剂等使用的壳聚糖被膜同样良好的大肠崩解性,另一方面,与以往的壳聚糖被膜相比造膜性提高,并具有更高的耐水性,防止因肠内的吸水而造成本发明组合物的溶胀、崩解。

[0036] 玉米醇溶蛋白(Zein)为由玉米提取的非水溶性蛋白质,别名也称为玉米蛋白。精制的玉米醇溶蛋白通常为白色-淡黄色的粉末。玉米醇溶蛋白几乎不溶于水、乙醇,但于含水乙醇、丙酮中容易溶解,另外在强碱性范围或通过蛋白分解酶的作用而溶解。玉米醇溶蛋

白安全性高,多用作食品、药物的添加物。玉米醇溶蛋白也在以往的壳聚糖涂布制剂中使用,但一般为作为胃酸耐性被膜另外涂布于壳聚糖涂层的上层(例如专利文献1),未添加至作为大肠溶解性层的含壳聚糖层中。

[0037] 上述壳聚糖-玉米醇溶蛋白层中的玉米醇溶蛋白的含量相对于100质量份壳聚糖可为0.5质量份-100质量份、优选5质量份-80质量份。如果玉米醇溶蛋白的含量少于上述量,则造膜性降低,另外所得被膜的耐水性降低而容易崩解。另一方面,在玉米醇溶蛋白含量多于上述量的情况下,所得的壳聚糖膜变得过硬而崩解性也变差。

[0038] 上述含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层可如下形成,将上述壳聚糖、或壳聚糖及玉米醇溶蛋白按公知方法溶解于液体中调制涂布溶液,使所得涂布溶液附着于胶囊表面,接着使其干燥。壳聚糖可溶解于酸性水溶液中。作为与该酸性水溶液共存的酸,可列举无机酸及有机酸,但由于无机酸与壳聚糖的相互作用强,因此优选有机酸。作为有机酸并无特别限制,由在常压下具有充分的挥发性的观点而言,可列举甲酸、乙酸、乳酸、氨基磺酸、丙酸及三氯乙酸作为优选例。这些之中,由廉价、容易处理、且即使残留于含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层中对人体影响也少的观点而言,更优选乙酸。该酸性水溶液的pH为3.5-6.5的范围即可。如果该酸性水溶液的pH不足3.5,则酸残留于含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层中,存在所得被膜的耐水性降低的情形。另一方面,如果该溶液的pH高于6.5,则壳聚糖的溶解性降低。

[0039] 由于玉米醇溶蛋白难以溶解于水中,因此制成含有有机溶剂的溶液则处理变得容易。在制作用于壳聚糖-玉米醇溶蛋白层的涂布液时,优选于上述调制的壳聚糖酸性水溶液中添加有机溶剂,使玉米醇溶蛋白溶解于其中。或者,也可在水/乙醇溶液中溶解玉米醇溶蛋白后,与壳聚糖溶解液混合。另外,如果于含有壳聚糖的酸性溶液中添加有机溶剂,则因酸的挥发性提高而容易在被膜形成步骤中去除酸,另外可降低被膜的干燥温度,因此对胶囊内部的大肠有用菌的生存而言是优选的。作为该有机溶剂,可列举甲醇、乙醇等醇类,丙酮等酮类,醚类,由与壳聚糖的相互作用的观点而言,优选乙醇。

[0040] 调制的含有壳聚糖、或壳聚糖及玉米醇溶蛋白的涂布溶液中,壳聚糖的浓度为该溶液的总质量的0.05质量%-12质量%左右即可,优选1质量%-5质量%左右。该溶液中的玉米醇溶蛋白的浓度为该溶液的总质量的0.01质量%-12质量%左右即可,优选0.1质量%-5质量%左右,或相对于100质量份壳聚糖可为0.5质量份-100质量份,优选5质量份-80质量份。该溶液中的乙醇的浓度可为该溶液的总质量的40质量%-90质量%,优选为50质量%-80质量%。该涂布溶液的粘度优选于室温状态下为5-500mPa·s。本说明书中的粘度为依据C型粘度计(可购自TOKIMEC INC等)测定的值。

[0041] 视需要,上述含有壳聚糖、或壳聚糖及玉米醇溶蛋白的涂布溶液中,可进一步含有含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层中含有的其它成分。作为该其它成分,可列举造膜性基质、填料、增塑剂等,但不限于这些。如果于该涂布溶液中添加造膜性基质,则更容易形成含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层的被膜。优选地,优选该基质除了造膜性之外也具有乳化能力。作为具有造膜性及乳化能力的基质,可列举水溶性纤维素,例如烷基纤维素(例如甲基纤维素、乙基纤维素等)、羟烷基纤维素(例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等)、羟烷基烷基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基乙基纤维素等)等;普鲁兰、阿拉伯树胶、交叉藻聚糖、微粒二氧化硅、微晶纤维素、半纤维素(ヘミロー

ス)、琼脂、明胶、黄原酸胶、酪蛋白、乳蛋白质、寡糖、麦芽糖糊精、羧甲基纤维素钠、淀粉、 α 化淀粉、加工淀粉、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、玉米纤维、瓜尔胶及果胶等凝胶化剂、增粘剂或水溶性多糖类等。该涂布溶液中的造膜性基质的含量可为,相对于该溶液中的100质量壳聚糖为0.1质量份-100质量份。

[0042] 作为填料,并无特别限制,可列举例如滑石、沉淀碳酸钙、二氧化硅、微晶纤维素、还原麦芽糖、膨润土、碳原子数10以上的有机酸的金属盐等。该涂布溶液中的填料的含量可为,相对于该溶液中的100质量份壳聚糖为0.06质量份-60质量份。

[0043] 作为增塑剂,可列举甘油、二甘油、二乙二醇、丙二醇、三乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、甘露醇等多元醇,甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、卵磷脂衍生物、有机酸单甘油酯、中链脂肪酸三甘油酯、蔗糖酯等。该涂布溶液中增塑剂的含量可为,相对于该溶液中的100质量份壳聚糖为0.05质量份-100质量份。

[0044] 本发明的用于大肠输送的组合物中,覆盖含有大肠有用菌的胶囊的含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层可如下形成,将上述含有壳聚糖、或壳聚糖及玉米醇溶蛋白的涂布溶液通过涂布、喷雾、浸渍等手段附着于该胶囊表面,接着使其干燥。或者,在软胶囊的被膜形成时,将含有壳聚糖、或壳聚糖及玉米醇溶蛋白的组合物一起组合、干燥,由此可制备含壳聚糖膜、或含壳聚糖及玉米醇溶蛋白的膜。

[0045] 胶囊的覆盖可使用通常使用的涂布装置,例如通气式涂布装置(例如POWERX COATER, POWERX股份有限公司制)、流动层造粒涂布装置(例如Flow coater, FREUND产业股份有限公司制)、离心转动造粒涂布装置(例如CF GRANULATOR, GRANUREX, FREUND产业股份有限公司制)、复合型造粒涂布装置(例如Spiraflo, FREUND产业股份有限公司制)、糖衣薄膜涂布装置(例如Hicoater, Aqua coater; FREUND产业股份有限公司制)等进行。详细地,于上述装置内一边使含有大肠有用菌的胶囊流动,一边使干燥空气进行给气及排气,使用喷雾器等于该胶囊表面喷雾含有壳聚糖、或壳聚糖及玉米醇溶蛋白的涂布溶液,然后使其干燥去除酸,由此于该胶囊表面可形成含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层。

[0046] 作为使用上述装置的含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层的形成(涂布)步骤中的给气温度,并无特别限制,优选为40-90℃。如果该给气温度不足40℃,则无法充分去除酸,因此对含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层的被膜未充分赋予耐水性。另一方面,如果该给气温度超过90℃,则于含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层发生着色、变形等外观上的问题,另外对胶囊内的大肠有用菌造成过度的热负荷,因此不优选。使用上述装置的含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层形成步骤中的排气温度为30℃-85℃即可,可按照涂布溶液的组成等适当选择。

[0047] 本发明的用于大肠输送的组合物中的含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层的厚度为,换算为含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层中的壳聚糖质量,相对于含有内容物的胶囊的质量为0.5质量%以上、优选0.5质量%-8.0质量%、更优选0.8质量%-6.0质量%、进一步优选0.8质量%-4.0质量%。在壳聚糖质量不足相当于胶囊质量的0.5质量%时,由于含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层薄,因此于小肠内含肠溶性基质层崩解时、不久含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层也崩解,存在含大肠有用菌的胶囊无法向大肠输送的情形。另一方面,在壳聚糖质量超过相当于胶囊质量的8.0质量%时,由于含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层的形成耗费时间,胶囊内的大肠有用菌被长时间加热,因此

不优选。

[0048] 本发明的用于大肠输送的组合物中,在上述含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层上,进一步形成有含肠溶性基质层的被膜。该含肠溶性基质层的材料为具有耐酸性难以在胃溶解但于小肠溶解的材料、即所谓肠溶性基质即可,没有特别限定。作为该肠溶性基质的例子,可列举羧甲基乙基纤维素(CMEC)、甲基丙烯酸共聚物、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、玉米醇溶蛋白、醇虫胶、水性虫胶等。这些之中,甲基丙烯酸共聚物、玉米醇溶蛋白、HPMCP及醇虫胶因防止水侵入胶囊内部的效果高,因此优选。

[0049] 视需要,上述含肠溶性基质层可进一步含有上述肠溶性基质以外的其它成分。作为该其它成分,在不损及含肠溶性基质层的耐酸性的前提下并无特别限定,优选水不溶性添加剂。作为该水不溶性添加剂,可列举滑石、膨润土、碳原子数10以上的有机酸的金属盐等。

[0050] 上述含肠溶性基质层的被膜可以与上述含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层相同的程序形成。也即,将含有肠溶性基质的涂布溶液通过涂布、喷雾、浸渍等手段附着于被含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层覆盖的胶囊的表面,接着使其干燥,由此可形成含肠溶性基质层。该含有肠溶性基质的涂布溶液中的肠溶性基质的浓度优选为该溶液总质量的0.1质量%-12质量%。肠溶性基质溶液的粘度在室温下优选为10mPa·s-500mPa·s左右。层的形成可使用上述通常使用的涂布装置。层形成步骤中的涂布装置的给气温度优选为30℃-80℃,排气温度优选为30℃-80℃。该给气温度如果不足30℃,则干燥效率变低而涂布的时间变长,因此不优选。另一方面,如果该给气温度过高,则对胶囊内的大肠有用菌造成过度的热负荷,因此不优选。

[0051] 本发明的用于大肠输送的组合物中的含肠溶性基质层的厚度可按照覆盖的胶囊的形状、大小、质量等适当选择。例如,含肠溶性基质层的厚度为,换算为该层中的肠溶性基质的质量,相对于含有内容物的胶囊的质量,优选为0.5质量%-10.0质量%、更优选为0.5质量%-7.0质量%、进一步优选为0.8质量%-5质量%。在含肠溶性基质层的厚度不足相当于肠溶性基质0.5质量%时,由于薄的含肠溶性基质层于小肠内迅速崩解,因此存在含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层也于小肠内崩解、含有大肠有用菌的胶囊不能向大肠输送的情形。另一方面,含肠溶性基质层的厚度超过相当于肠溶性基质10.0质量%时,由于含肠溶性基质层的形成耗费时间,胶囊内的大肠有用菌被长时间加热,因此不优选。

[0052] 本发明的用于大肠输送的组合物中,除了上述含有大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊、含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层、与含肠溶性基质层之外,也可进一步于该含肠溶性基质层上具有以蜜蜡、棕榈蜡(カルナウバロウ)等为基质的覆盖层。

[0053] 本发明的用于大肠输送的组合物可保护胶囊内部的成分免于在小肠失活、流出,并在大肠释出。因此,本发明的用于大肠输送的组合物除了上述大肠有用菌以外,也可适用于容易在小肠失活的有效成分、容易在小肠吸收而难以到达大肠的有效成分的大肠输送。作为这种有效成分,可列举例如维生素C、维生素B1、B2、B6、B12、尼克酸(烟酸)、叶酸等水溶性维生素,以在大肠释出为目的的药理成分,及它们的组合。该有效成分可单独、或与上述大肠有用菌一起应用于本发明的用于大肠输送的组合物。因此,本发明的用于大肠输送的组合物也可于胶囊内取代上述大肠有用菌、或与上述大肠有用菌一起含有上述有效成分。

[0054] 本发明的用于大肠输送的组合物为用于口服施用的组合物。优选地,本发明的用于大肠输送的组合物为口服施用的、用于改善动物肠内环境或用于动物整肠的组合物。本发明的用于大肠输送的组合物可添加至食品、饲料中提供,或也可作为药物、补充剂提供。例如,本发明的用于大肠输送的组合物可为用于肠内环境改善或整肠的药物或补充剂。该用于肠内环境改善或整肠的组合物、药物或补充剂以上述程序,将内包大肠有用菌、藻酸及钙盐的胶囊用含壳聚糖层或壳聚糖-玉米醇溶蛋白层覆盖,接着于其上覆盖含肠溶性基质层而制备。或者,本发明的用于大肠输送的组合物可用于在制备用于肠内环境改善或整肠的药物或补充剂中应用。

[0055] 本发明的用于大肠输送的组合物、药物或补充剂口服给予动物,改善该动物的肠内细菌群、肠内环境,或对该动物具有整肠作用。作为给予本发明的用于大肠输送的组合物、药物或补充剂的动物,可列举人或非人动物,作为非人动物,可列举非人灵长类、牛、猪、绵羊、山羊、犬、猫、啮齿类等。

实施例

[0056] 下文列举实施例更详细地说明本发明,但本发明不仅限于这些实施例。

[0057] <参考例 1> 含大肠有用菌的胶囊

(1 号胶囊)

将双歧杆菌的活菌粉末(森永乳业股份有限公司制,森永双歧杆菌粉末)520g 以干燥马铃薯淀粉(松谷化学工业股份有限公司制)550g、乳蛋白(日本新药股份有限公司制)390g、藻酸钠(喜美克股份有限公司制)30g、碳酸钙(白石工业股份有限公司制)10g 均匀倍散、混合,制成用于胶囊填充的粉末。

[0058] 作为填充含菌粉末的硬胶囊,使用羟丙基甲基纤维素(HPMC) 胶囊(Qualicaps 股份有限公司制,Quali-V(R)-N、3 号,胶囊质量:46mg)。

[0059] 于胶囊填充机(Qualicaps 股份有限公司制,LIQFIL super 40 型)中,安装上述含双歧杆菌粉末与硬胶囊,于硬胶囊内填充含双歧杆菌粉末 230mg。每 1 个胶囊的双歧杆菌浓度为 1.1×10^{10} cfu/g。

[0060] (2 号胶囊)

将双歧杆菌的活菌粉末(森永乳业股份有限公司制,森永双歧杆菌粉末)520g 以干燥马铃薯淀粉(松谷化学工业股份有限公司制)940g、藻酸钠(喜美克股份有限公司制)30g、碳酸钙(白石工业股份有限公司制)10g 均匀倍散、混合,制成用于胶囊填充的粉末。

[0061] 作为填充含菌粉末的硬胶囊,使用羟丙基甲基纤维素(HPMC) 胶囊(Qualicaps 股份有限公司制,Quali-V(R)-N、3 号,胶囊质量:46mg)。

[0062] 于胶囊填充机(Qualicaps 股份有限公司制,LIQFIL super 40 型)中,安装上述含双歧杆菌粉末与硬胶囊,于硬胶囊内填充含双歧杆菌粉末 230mg。每 1 个胶囊的双歧杆菌浓度为 1.1×10^{10} cfu/g。

[0063] (3 号胶囊)

将双歧杆菌的活菌粉末(森永乳业股份有限公司制,森永双歧杆菌粉末)520g 以干燥马铃薯淀粉(松谷化学工业股份有限公司制)980g 均匀倍散、混合,制成用于胶囊填充的粉末。

[0064] 作为填充含菌粉末的硬胶囊,使用羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊(Qualicaps 股份有限公司制,Quali-V(R)-N、3 号,胶囊质量:46mg)。

[0065] 于胶囊填充机(Qualicaps 股份有限公司制,LIQFIL super 40 型)中,安装上述含双歧杆菌粉末与硬胶囊,于硬胶囊内填充含双歧杆菌粉末 230mg。每 1 个胶囊的双歧杆菌浓度为 1.1×10^{10} cfu/g。

[0066] <参考例 2> 涂布溶液

(1 号溶液:含壳聚糖-玉米醇溶蛋白的涂布溶液)

于纯化水中加入醋酸调制 pH 约 4 的酸性水。于此酸性水中,溶解脱乙酰化度为 80 摩尔 % 以上的壳聚糖(Flonac C:日本水产股份有限公司制)。于所得的壳聚糖溶解液中,添加甘油(花王股份有限公司制),接着加入乙醇,再添加玉米醇溶蛋白(小林 Zein DP(小林香料股份有限公司制))。用纯化水调整,使得壳聚糖的最终浓度为 2.5 质量 %、玉米醇溶蛋白的最终浓度为 0.5 质量 %,调制含有壳聚糖与玉米醇溶蛋白的涂布溶液。

[0067] (2 号溶液:含壳聚糖涂布溶液)

与参考例 2 同样地进行,但未添加乙醇及玉米醇溶蛋白,将甘油脂肪酸酯(坂本药物工业股份有限公司制:十甘油单酯)以相对于壳聚糖 100 质量份为 50 质量份的方式添加,调制含壳聚糖涂布溶液。

[0068] (3 号溶液:含壳聚糖涂布溶液)

与参考例 2 同样地进行,但未添加乙醇及玉米醇溶蛋白,调制含有壳聚糖的涂布溶液。

[0069] (4 号溶液:含壳聚糖及藻酸钠的涂布溶液)

与参考例 2 同样地进行,但未添加乙醇及玉米醇溶蛋白,将藻酸钠(喜美克股份有限公司制)以相对于壳聚糖 100 质量份为 0.5 质量份的方式添加,调制含壳聚糖及藻酸钠的涂布溶液。

[0070] <制备例 1-3>

使用由表 1 记载的组成而调制的 1 号溶液(含壳聚糖-玉米醇溶蛋白的涂布溶液),通过壳聚糖-玉米醇溶蛋白层覆盖参考例 1 制备的 1-3 号含大肠有用菌胶囊。覆盖使用薄膜涂布装置 Hicoater Mini 型锅(FREUND 产业股份有限公司制),将涂布装置的干燥温度设为规定值(65℃)而进行。以壳聚糖质量相对于胶囊质量为约 1.4 质量 % 的方式,形成壳聚糖-玉米醇溶蛋白层。抽出制备的胶囊的一部分,研究壳聚糖-玉米醇溶蛋白层的组成。

[0071] 接着,对被壳聚糖-玉米醇溶蛋白层覆盖的胶囊进一步覆盖作为肠溶性基质的虫胶(相对于胶囊质量约 1.2 质量 %)。在所得胶囊的表面微量涂布棕榈蜡,制备多重涂布胶囊。

[0072] <制备例 4-6>

使用由表 1 记载的组成而调制的 2 号溶液(含壳聚糖涂布溶液),通过含壳聚糖层覆盖参考例 1 制备的 1-3 号含大肠有用菌胶囊。覆盖使用薄膜涂布装置 Hicoater Mini 型锅(FREUND 产业股份有限公司制),将涂布装置的干燥温度设为规定值(80℃)而进行。以壳聚糖质量相对于胶囊质量为约 1.7 质量 % 的方式,形成壳聚糖层。抽出制备的胶囊的一部分,研究壳聚糖层的组成。

[0073] 接着,对被壳聚糖层覆盖的胶囊进一步覆盖作为肠溶性基质的虫胶(相对于胶囊质量约 1.2 质量 %)。在所得胶囊的表面微量涂布棕榈蜡,制备多重涂布胶囊。

[0074] < 制备例 7-9>

使用由表 1 记载的组成而调制的 3 号溶液（含壳聚糖涂布溶液），通过含壳聚糖层覆盖参考例 1 制备的 1-3 号含大肠有用菌胶囊。覆盖使用薄膜涂布装置 Hicoater Mini 型锅（FREUND 产业股份有限公司制），将涂布装置的干燥温度设为规定值（80℃）而进行。以壳聚糖质量相对于胶囊质量为约 1.7 质量 % 的方式，形成含壳聚糖层。抽出制备的胶囊的一部分，研究壳聚糖层的组成。

[0075] 接着，对被壳聚糖层覆盖的胶囊进一步覆盖作为肠溶性基质的虫胶（相对于胶囊质量约 1.2 质量 %）。在所得胶囊的表面微量涂布棕榈蜡，制备多重涂布胶囊。

[0076] < 制备例 10>

使用由表 1 记载的组成而调制的 4 号溶液（含藻酸盐及壳聚糖的涂布溶液），通过含壳聚糖层覆盖参考例 3 制备的含大肠有用菌的 3 号胶囊。覆盖使用薄膜涂布装置 Hicoater Mini 型锅（FREUND 产业股份有限公司制），将涂布装置的干燥温度设为规定值（80℃）而进行。以壳聚糖质量相对于胶囊质量为约 1.7 质量 % 的方式，形成含壳聚糖层。抽出制备的胶囊的一部分，研究壳聚糖层的组成。

[0077] 接着，对被壳聚糖层覆盖的胶囊进一步覆盖作为肠溶性基质的虫胶（相对于胶囊质量约 1.2 质量 %）。在所得胶囊的表面微量涂布棕榈蜡，制备多重涂布胶囊。

[0078] < 制备例 11>

除了将壳聚糖质量设为相对于胶囊质量为约 0.5 质量 % 以外，与以制备例 7 相同的程序，用含壳聚糖层及虫胶覆盖含大肠有用菌的 1 号胶囊，制备多重涂布胶囊。

[0079] < 制备例 12>

除了将壳聚糖质量设为约 0.4 质量 % 以外，与以制备例 7 相同的程序，用含壳聚糖层覆盖含大肠有用菌的 1 号胶囊。在所得胶囊表面，实施玉米醇溶蛋白覆盖（相对于胶囊质量约 0.3 质量 %）。用于玉米醇溶蛋白覆盖的玉米醇溶蛋白溶液如下调制，将玉米醇溶蛋白（小林 Zein DP（小林香料股份有限公司制）以成为 6 质量 % 浓度的方式溶解于 60% 乙醇溶液中，相对于玉米醇溶蛋白添加 30 质量 % 的作为增塑剂的甘油（花王股份有限公司制）。接着，对由壳聚糖层与玉米醇溶蛋白覆盖的胶囊进一步覆盖作为肠溶性基质的虫胶（相对于胶囊质量约 1.2 质量 %）。在所得胶囊的表面微量涂布棕榈蜡，制备多重涂布胶囊。

[0080] [表 1]

		制备例											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
涂布液 [质量% (质量份)]	壳聚糖	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)
	玉米醇 溶蛋白	0.5 (20)	0.5 (20)	0.5 (20)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	甘油	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)
	甘油 脂肪酸酯	—	—	—	1.25 (50)	1.25 (50)	1.25 (50)	—	—	—	—	—	—
	藻酸钠	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0125 (0.5)	—	—
	乙醇	60	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
	合计	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	pH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
含壳聚糖层 [质量% (质量份)]	壳聚糖	69 (100)	69 (100)	69 (100)	57	57	57	80	80	80	80	80	80
	玉米醇 溶蛋白	13.8 (20)	13.8 (20)	13.8 (20)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	壳聚糖层 厚度 (%) ^{*1}	1.4	1.4	1.4	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	0.5	0.4
	玉米醇溶蛋 白层厚度 (%) ^{*1}	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.3
肠溶性基质层 厚度 (%) ^{*1}		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
胶囊含有物	胶囊号	1	2	3	1	2	3	1	2	3	3	1	1
	双歧杆菌 (cfu/g)	1.1 $\times 10^{10}$	1 $\times 10^{10}$	1 $\times 10^{10}$	1.1 $\times 10^{10}$	1 $\times 10^{10}$	1 $\times 10^{10}$	1.1 $\times 10^{10}$	1 $\times 10^{10}$	1 $\times 10^{10}$	1 $\times 10^{10}$	1.1 $\times 10^{10}$	1.1 $\times 10^{10}$
	藻酸钠 (质量%)	2.0	2.0	—	2.0	2.0	—	2.0	2.0	—	—	2.0	2.0
	碳酸钙 (质量%)	0.7	0.7	—	0.7	0.7	—	0.7	0.7	—	—	0.7	0.7

*1 :相对于胶囊质量的质量%。

[0081] < 试验例 1>

(残存醋酸量 · 膜强度试验)

将所得的各胶囊的一部分溶解,通过利用 Inertsil ODS-4 的柱的 HPLC,以相对于另外准备的醋酸标准溶液的峰面积比,求得残存醋酸量。另外,通过加压式测定器 (Minebea 股份有限公司制,负荷测定器),以胶囊破裂的压力测定胶囊的膜强度。

[0082] (崩解试验)

研究制备例 1-12 的多重涂布胶囊在胃、小肠、大肠的崩解性。崩解试验使用各胶囊各 6 个,利用日本药典的崩解试验装置进行。

[0083] 将胶囊以无辅助盘的条件于 pH1.2 溶液 (胃假设液) 中使其上下运动 60 分钟,去除崩解的胶囊,接着于 pH6.8 溶液 (小肠假设液) 中使其上下运动 120 分钟,去除崩解的胶

囊,其后,以使用辅助盘的条件,于 pH3.5 溶液(大肠假设液)中使其上下运动 120 分钟。按照下述评价基准,以 3 阶段判定各溶液中的胶囊的崩解性。

[0084] - 评价基准 -(于胃假设液、小肠假设液中的崩解性)

A :6 个全部维持形状,未见到溶胀、崩解等的变形(适合)

B :6 个中有溶胀或变形,但崩解累计为 2 个以内(适合)

C :6 个中见到累计 3 个以上崩解(不适合)

- 评价基准 -(于大肠假设液中的崩解性)

A :6 个全部被试验,全部于大肠假设液中崩解(适合)

B :6 个中有 5 个以上被试验,全部于大肠假设液中崩解(适合)

C :6 个中有 5 个以上被试验,有未崩解的胶囊(不适合)

无法实施 :6 个中仅有 4 个以下可试验的情况(不适合)。

[0085] 评价结果示于表 2。制备例 1-2、4-5、7-8 的胶囊内含有藻酸与钙盐、且被含壳聚糖层覆盖的胶囊的膜强度高,另外于胃、小肠的假设液中的崩解耐性高,另一方面,于大肠假设液中良好地崩解。进一步,由含有壳聚糖及玉米醇溶蛋白的层覆盖的制备例 1-2 的胶囊更加提升胃、小肠的假设液中的崩解耐性,另外含壳聚糖层的酸残存量减少。胶囊内不含藻酸与钙盐的制备例 3、6、9 在胃及小肠假设液中的崩解耐性降低,在大肠假设液试验前崩解的胶囊多。制备例 3 的胶囊在后述的试验例 2 中表现在小肠假设液中液体侵入胶囊内。

[0086] 由含有藻酸的壳聚糖层覆盖的制备例 10 的胶囊在小肠假设液中胶囊崩解,可知无法将胶囊内的物质输送至大肠。

[0087] 如果壳聚糖层的厚度变薄,则在胃、小肠假设液中的胶囊崩解耐性降低。进一步,如果壳聚糖层的厚度相对于胶囊为不足 0.5 质量%,则在大肠假设液试验前胶囊崩解(制备例 11-12)。

[0088] [表 2]

制备例	崩解试验			醋酸量 (%)	膜强度 (N)	综合评价
	胃假设液	小肠假设液	大肠假设液			
1	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.02	全部≥450	非常好
2	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.03	全部≥450	非常好
3	B (1个胶囊溶胀)	B (2个胶囊溶胀)	A (全部胶囊崩解)	0.08	全部≥450	良好
4	B (1个胶囊溶胀)	B (3个胶囊溶胀)	A (全部胶囊崩解)	0.22	全部≥450	良好
5	B (1个胶囊溶胀)	B (3个胶囊溶胀)	A (全部胶囊崩解)	0.32	全部≥450	良好
6	B (1个胶囊崩解)	C (2个胶囊溶胀) (3个胶囊崩解)	无法实施	0.36	全部≥450	不好
7	B (1个胶囊溶胀)	B (2个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	B (全部胶囊崩解)	0.39	全部≥450	稍好
8	B (2个胶囊溶胀)	B (2个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	B (全部胶囊崩解)	0.44	全部≥450	稍好
9	B (2个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	C (全部胶囊崩解)	无法实施	0.48	320下2个破裂	不好
10	B (2个胶囊溶胀)	C (全部胶囊崩解)	无法实施	0.38	300下1个破裂	不好
11	B (1个胶囊溶胀)	C (3个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	B (全部胶囊崩解)	0.34	全部≥450	稍好
12	B (3个胶囊溶胀)	C (4个胶囊溶胀) (2个胶囊崩解)	无法实施	0.35	320下1个破裂	不好

[0089] < 试验例 2>

使用制备例 1、3、4、6、7 及 9 的多重涂布胶囊,研究胃假设液浸渍后的胶囊内双歧杆菌的残存活菌数。于 pH1.2 的胃假设液中,与试验例 1 同样地进行 60 分钟崩解试验,针对未崩解而残留的胶囊,计算内部的双歧杆菌的残存菌数。对于残存菌数,将由胶囊取出的内容粉末悬浮于稀释液中,由无菌稀释法稀释为既定浓度后,将此菌液接种在作为厌氧性培养基的 BL 琼脂培养基的表面进行厌氧培养,计算菌数。

[0090] 进一步,针对制备例 1 及 3 的胶囊,于 pH1.2 的胃假设液中进行 60 分钟崩解试验后,于 pH6.8 的小肠假设液中进行 120 分钟崩解试验,同样地计算菌数。

[0091] 结果示于表 3。胶囊内含有藻酸与钙盐且由壳聚糖层覆盖的制备例 1、4、7 的胶囊具有耐水性、耐酸性,双歧杆菌的残存也高。胶囊内填充藻酸与钙盐、且由壳聚糖-玉米醇溶蛋白层覆盖的制备例 1 中,活菌数几乎未减少。具有壳聚糖-玉米醇溶蛋白层覆盖的胶囊内不含有藻酸与钙盐的制备例 3 的胶囊在胃假设液的试验后保持高活菌数,但在小肠假设液的试验后活菌数大幅降低。

[0092] [表 3]

制备例	试验前	胃假设液		小肠假设液
	菌数 (cfu/g)	菌数 (cfu/g)	菌残存率 (%)	菌残存率 (%)
1	1.1×10^{10}	1.1×10^{10}	100.0	92.5
3	1.0×10^{10}	8.2×10^9	82.0	38.0
4	1.1×10^{10}	7.8×10^9	70.9	
6	1.0×10^{10}	0.4×10^9	4.0	
7	1.1×10^{10}	7.4×10^9	67.3	
9	1.0×10^{10}	0.1×10^9	1.0	

[0093] < 试验例 3>

使用参考例 1 的含大肠有用菌胶囊 (1 号胶囊) 的胶囊, 针对玉米醇溶蛋白的添加量进行确认。使用以表 4 记载的组成而调制的含壳聚糖 - 玉米醇溶蛋白的涂布溶液, 由壳聚糖 - 玉米醇溶蛋白层进行覆盖。覆盖使用薄膜涂布装置 Hicoater Mini 型锅 (FREUND 产业股份有限公司制), 将涂布装置的干燥温度设为规定值 (65℃) 而进行。以壳聚糖质量相对于胶囊质量为约 1.4 质量 % 的方式形成壳聚糖 - 玉米醇溶蛋白层。接着, 将由壳聚糖 - 玉米醇溶蛋白层覆盖的胶囊进一步由作为耐酸性基质的虫胶覆盖 (相对于胶囊质量约 1.2 质量 %)。在所得胶囊的表面微量涂布棕榈蜡, 制备多重涂布胶囊。以与试验例 1 相同的程序评价制备的各胶囊。结果示于表 5。而且, 制备例 18 由于在涂布溶液中产生沉淀物, 因此未实施试验。

[0094] [表 4]

涂布液成分	制备例					
	13	14	15	16	17	18
壳聚糖	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)
甘油	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)
玉米醇溶蛋白	0.005 (0.2)	0.0125 (0.5)	0.125 (5)	1.25 (50)	2.5 (100)	3.75 (150)
乙醇	60	60	60	60	60	60
水	残余	残余	残余	残余	残余	残余
合计	100	100	100	100	100	100

[0095] [表 5]

制备例	崩解试验			醋酸量 (%)	膜强度 (N)	综合评价
	胃假设液	小肠假设液	大肠假设液			
13	B (1个胶囊溶胀)	B (1个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	B (全部胶囊崩解)	0.05	340下1个破裂	稍好
14	B (1个胶囊溶胀)	B (1个胶囊溶胀)	A (全部胶囊崩解)	0.04	全部≥ 450	良好
15	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.07	全部≥ 450	非常好
16	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.06	全部≥ 450	非常好
17	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.10	全部≥ 450	非常好
18	nd	nd	nd	nd	nd	-

nd :无数据。

[0096] < 试验例 4>

使用参考例 1 的含大肠有用菌胶囊 (1 号胶囊) 的胶囊, 确认含壳聚糖层的厚度对胶囊崩解性的影响。除了将含壳聚糖层中的壳聚糖质量相对于胶囊质量设为表 6 记载的值以外, 以与制备例 7 相同的程序由含壳聚糖层与虫胶覆盖含大肠有用菌的 1 号胶囊, 制备多重涂布胶囊。将制备的各胶囊以与试验例 1 相同的程序评价。结果示于表 7。而且, 表 6、7 中再次表明制备例 7 及制备例 11 的例子。

[0097] 如果含壳聚糖层变厚, 于胃及小肠假设液中的崩解耐性提升。另一方面, 随着含壳聚糖层的厚度增加, 层形成时的干燥时间增大。尤其是制备例 19 由于干燥耗时, 因此存在因加热而造成胶囊内的双歧杆菌的残存率降低之虞。

[0098] [表 6]

涂布液成分 [质量% (质量份)]	制备例					
	19	20	21	7	22	11
壳聚糖	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)	2.5 (100)
甘油	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)	0.625 (25)
水	残余	残余	残余	残余	残余	残余
合计	100	100	100	100	100	100
壳聚糖层厚度(%) ^{*1}	8.5	8.0	6.0	1.4	0.8	0.5

*1 :相对于胶囊质量的质量%。

[0099] [表 7]

制备例	崩解试验			醋酸量 (%)	膜强度 (N)	综合评价
	胃假设液	小肠假设液	大肠假设液			
19	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.66	全部≥ 450	良好
20	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.61	全部≥ 450	良好
21	A	A	A (全部胶囊崩解)	0.58	全部≥ 450	良好
7	B (1个胶囊溶胀)	B (2个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	B (全部胶囊崩解)	0.39	全部≥ 450	稍好
22	B (1个胶囊溶胀)	B (2个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	A (全部胶囊崩解)	0.35	全部≥ 450	稍好
11	B (1个胶囊溶胀)	C (3个胶囊溶胀) (1个胶囊崩解)	B (全部胶囊崩解)	0.34	全部≥ 450	稍好