



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I543780 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：100143797

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K9/48 (2006.01)

A61K35/745 (2015.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61J3/07 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/28 日本

JP2010-293842

2011/11/16 日本

JP2011-250418

(71)申請人：日清藥業股份有限公司 (日本) NISSHIN PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：峯村剛 MINEMURA, TSUYOSHI (JP)；今村奈津子 IMAMURA, NATSUKO (JP)；

山中邦昭 YAMANAKA, KUNIAKI (JP)

(74)代理人：賴安國；王立成

(56)參考文獻：

JP 63-117761A

JP 2003-012526A

US 7604820B1

WO 2007/020529A2

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 30 頁

(54)名稱

雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法

CAPSULE FOR DELIVERING BIFIDOBACTERIA TO THE COLON, AND METHOD FOR
PRODUCING THE SAME

(57)摘要

本發明係提供一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法，該膠囊係以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊，該膠囊內含有雙叉乳酸桿菌，於該膠囊之嵌合部具有帶式封合，該膠囊之表面依序具有含有幾丁聚糖之層、及含有腸溶性基材之層。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 00143797

A61K 9/48 (2006.01)

※申請日： 00.11.29

※IPC 分類： A61K 35/74 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法 / CAPSULE FOR
DELIVERING BIFIDOBACTERIA TO THE COLON, AND
METHOD FOR PRODUCING THE SAME

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法，該膠囊係以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊，該膠囊內含有雙叉乳酸桿菌，於該膠囊之嵌合部具有帶式封合，該膠囊之表面依序具有含有幾丁聚糖之層、及含有腸溶性基材之層。

三、英文發明摘要：

無。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種雙叉乳酸桿菌（Bifidobacterium）大腸遞送膠囊及其製造方法，該膠囊係於填充雙叉乳酸桿菌的硬膠囊之表面，具有含有幾丁聚糖（chitosan）之層、及含有腸溶性基材之層。

【先前技術】

向來已有在服用、攝取益活菌劑及使益活菌作為醫藥品或食品的作用而獲得的醫藥品製劑、保健食品、健康輔助食品等。作為如此益活菌之一種雙叉乳酸桿菌，已知具有於腸內抑制有害菌的增殖、改善腸內環境，因而改善排便性等的整腸作用。因此，已嘗試尋求藉由攝取各式各樣的形態之含有雙叉乳酸桿菌活菌的醫藥品及食品而獲得整腸作用等的醫療效果或保健效果。

然而，雙叉乳酸桿菌於到達消化道下部，尤其是到達大腸為止須通過具有強大的殺菌作用之胃酸，已知的雙叉乳酸桿菌無法於胃酸等低 pH 環境下生存。因此，直接服用雙叉乳酸桿菌的情形，要以活菌的樣子到達能發生反應的大腸係有困難的，而有所謂無法獲得充分的醫療效果或保健效果的問題。

作為用以解決此問題的手段，已考慮使用於大腸內會被特別地分解而溶出內容物的大腸藥物遞送系統。

就大腸藥物遞送系統而言，例如，已知將生理活性物

質（活性成分）與賦形劑一起成形的固態製劑以幾丁聚糖塗佈液作為塗佈大腸藥物遞送系統製劑（例如，參照專利文獻 1~2）。然而，該固態製劑之幾丁聚糖塗佈層，於塗佈層皮膜存有細孔，腸液會由此侵入而活性成分之一部份會由此溶出，其僅於大腸內能快速地溶出的效果不能說是充分。又，由於幾丁聚糖塗佈皮膜之細孔侵入的腸液及水分，在到達大腸內之前，雙叉乳酸桿菌亦有所謂會失活的問題。

因此，考量不使用該固態製劑而使用硬膠囊，將雙叉乳酸桿菌封入此膠囊中，該膠囊係為雙叉乳酸桿菌到達大腸之前不會失活的大腸遞送膠囊。

就該硬膠囊而言，例如，已提議含有幾丁聚糖的硬膠囊（參照專利文獻 3）。使用該硬膠囊的情形，與該固態製劑的情形比較，因可減少活性成分以外之添加物，可提高活性成分的摻合率，而且，因於製造步驟中不須加熱、加壓、乾燥等步驟，故有所謂活性成分於製造步驟不會劣化的優點。

然而，關於該手段，由於幾丁聚糖膠囊脆弱，所以有所謂自泡殼包裝(PTP, press through package)取出時膠囊會破損的問題。為了解決此問題，已考量將膠囊皮膜加厚，但製造繁雜，成本上亦為不利。而且，由於增加該膠囊的厚度，嵌合部的段差變大，以腸溶性基材之塗佈層埋入此段差會變困難。再者，膠囊皮膜變厚時，會有增加於大腸內之崩壞時間等的問題。

而且，就其他解決方法而言，已考量進行用以增加幾

丁聚糖膠囊強度的塗佈。然而，此方法有使塗佈層增厚、製造步驟繁雜、成本上不利的問題。

因此，目前正強烈地冀求一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊之開發，該膠囊係一種於硬膠囊內包含雙叉乳酸桿菌的雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其係不會於胃及小腸中溶出，而於大腸中快速地溶出，且於胃及小腸中可抑制水分對硬膠囊內之侵入，抑制雙叉乳酸桿菌失活，且該膠囊具有充分強度，不需用以增大強度的塗佈，進而抑制塗佈量，可於有利的製造成本下製造此膠囊。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1] 特公平 08-013748 號公報

[專利文獻 2] 國際公開第 2008/075448 號小冊

[專利文獻 3] 日本專利第 2555520 號公報

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

本發明係以解決習知的各個問題，以達成以下目的。即，本發明之目的為提供一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法，該膠囊係一種於硬膠囊內包含雙叉乳酸桿菌的雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其係不會於胃及小腸中溶出，而於大腸中快速地溶出，且抑制胃及小腸中之水分對硬膠囊內之侵入，可抑制雙叉乳酸桿菌失活，且該膠囊具有充分強度，不需用以增大強度的塗佈，進而抑制塗佈

量，並可以有利的製造成本製造該膠囊；。

[用以解決問題的手段]

為了解決該問題，本發明者們專心檢討的結果獲得以下的見解。即，此大腸遞送膠囊係將填充雙叉乳酸桿菌之以明膠或纖維素衍生物作為基材的膠囊之嵌合部施予帶式封合 (band sealing)，其次，膠囊的表面藉由依序被覆含有幾丁聚糖之層及含有腸溶性基材之層，藉由薄的含有幾丁聚糖之皮膜，於大腸中具有有效的溶出性。

本發明者們基於前述的知識，作為用以解決該問題的手段而言，本發明係如以下所示。即，

<1> 一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其特徵為該膠囊係為以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊，於其內含有雙叉乳酸桿菌，該膠囊之嵌合部具有帶式封合，於該膠囊的表面，依序具有含有幾丁聚糖之層及含有腸溶性基材之層。

<2> 如該<1>所述之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其中纖維素衍生物為羥基丙基甲基纖維素。

<3> 如該<1>至<2>項中任一項所述之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其中含有幾丁聚糖之層係將含有幾丁聚糖之塗佈液塗佈於膠囊表面上而形成者。

<4> 如該<3>所述之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其中含有幾丁聚糖之塗佈液係將幾丁聚糖溶解於揮發性有機酸水溶液而形成。

<5> 一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊之製造方法，

其特徵為該膠囊係為以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊，於其內填充雙叉乳酸桿菌，將該膠囊的本體部及帽部加以嵌合，將該嵌合部以帶式封合密封，於該膠囊之表面塗佈或噴霧含有幾丁聚糖之塗佈液而形成含有幾丁聚糖之層，於該含有幾丁聚糖之層上塗佈或噴霧含有腸溶性基材之塗佈液而形成含有腸溶性基材之層。

[發明效果]

依據本發明，可解決習知的各個問題，而達成該目的，可提供一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法，其係為一種於硬膠囊內包含雙叉乳酸桿菌的雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其係不會於胃及小腸中溶出，而於大腸中快速地溶出，且抑制胃及小腸中之水分對硬膠囊內之侵入，可抑制雙叉乳酸桿菌失活，且該膠囊具有充分強度，不需用以增大強度的塗佈，進而抑制塗佈量，並可以有利的製造成本來製造。

【實施方式】

(雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法)

本發明之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊至少於以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊內含有雙叉乳酸桿菌，於該膠囊之嵌合部具有帶式封合，於該膠囊之表面依序具有含有幾丁聚糖之層及含有腸溶性基材之層而成，更因應必要，而具有其他層。

本發明之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊之製造方法至少

包含下列步驟：於以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊內填充雙叉乳酸桿菌，將該膠囊之本體部與帽部加以嵌合，該嵌合部以帶式封合密封，於該膠囊之表面塗佈含有幾丁聚糖之塗佈液而形成含有幾丁聚糖之層，於該含有幾丁聚糖之層上塗佈含有腸溶性基材之塗佈液而形成含有腸溶性基材之層的步驟，且進一步包含因應必要而適當選擇的其他步驟。

<硬膠囊>

本發明所使用的硬膠囊係以使來自明膠或植物之纖維素變性的纖維素衍生物作為基材。

而且，該硬膠囊係由本體部及帽部而成，藉由於該本體部覆蓋該帽部而使兩者嵌合可加以膠囊化。

就該明膠而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉來自牛皮、豬皮、牛骨等所含動物性膠原蛋白(collagen)者、來自魚之明膠等。此等例舉之中，以來自牛以外之動物的明膠，且不會有狂牛病感染之虞者為較佳。

就該纖維素衍生物而言，例如，可例舉烷基纖維素(例如，甲基纖維素等)、羥基烷基纖維素(例如，羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素等)、羥基烷基烷基纖維素(例如，羥基丙基甲基纖維素(HPMC)、羥基乙基甲基纖維素、羥基乙基乙基纖維素等)等。上述此等可以單獨使用一種，亦可併用兩種以上。上述此等中，以羥基烷基烷基纖維素為較佳，具體而言，以作為膠囊之強度為優異的觀點及含

有幾丁聚糖之層溶解後於大腸內快速溶解的觀點，HPMC 為最佳。

該硬膠囊可藉由下列方式製造，例如，將該明膠或纖維素衍生物作成水溶液，於此溶液內浸漬金屬製的栓，拉出該栓，確保形狀後，經乾燥可加以製造。

通常可以纖維素衍生物約 5 質量%~25 質量%、水約 74 質量%~94 質量%、膠化劑約 0.01 質量%~0.5 質量%、膠化輔助劑約 0.01 質量%~0.5 質量%調製該纖維素衍生物之水溶液，更視需要適當地摻合著色劑（例如，氧化鈦、鐵丹（rouge）、藍色 2 號、黃色 5 號等）、不透明化劑（例如，氧化鈦等）、香料等。

就該硬膠囊之大小而言，有 00 號、0 號、1 號、2 號、3 號、4 號、5 號等，但本發明亦可使用任一種大小的硬膠囊。

< 雙叉乳酸桿菌 >

就該雙叉乳酸桿菌而言，只要具有對人有用的作用者即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉雙叉乳酸桿菌屬（*Bifidobacterium*）之龍根菌（*Bifidobacterium longum*）、比菲德氏菌（*Bifidobacterium bifidum*）、短雙叉桿菌（*Bifidobacterium breve*）、青春雙叉桿菌（*Bifidobacterium adolescentis*）、嬰兒雙叉桿菌（*Bifidobacterium infantis*）、動物雙叉桿菌（*Bifidobacterium animalis*）、假長雙叉桿菌（*Bifidobacterium pseudolongum*）等。上述此等可單獨使用一種，亦可併用兩種以上。上述

此等中，於可利用於食品的觀點，以龍根菌(*Bifidobacterium longum*)、比菲德氏菌(*Bifidobacterium bifidum*)、短雙叉桿菌(*Bifidobacterium breve*)為較佳。

該雙叉乳酸桿菌係直接以活的狀態填充於該硬膠囊者為較佳。而且，該雙叉乳酸桿菌亦可密封於膠囊內後，進一步於膠囊內增殖。

就該雙叉乳酸桿菌之形狀而言，只要可填充於該膠囊內即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉懸浮於適合的培養基之液狀物、硬化油脂等混合的固態物、乾燥粉末等。

該雙叉乳酸桿菌為乾燥粉末的情形，就填充膠囊之際的雙叉乳酸桿菌濃度而言，以 1×10^6 cfu/g 以上為較佳， 1×10^9 cfu/g 以上為更佳。此外，cfu 表示菌落形成單位。

該雙叉乳酸桿菌為液狀物的情形，液狀物中的雙叉乳酸桿菌之濃度過高時，該液狀物之黏度會變高，而難以膠囊化，故與適合的培養基作膠囊化後，進一步增殖為較佳。就該液狀物中之雙叉乳酸桿菌濃度而言， 1×10^6 cfu/g 以上為較佳， 1×10^9 cfu/g $\sim$ 1×10^{12} cfu/g 為更佳。

就可與該雙叉乳酸桿菌一起填充至該硬膠囊內的其他成分而言，可例舉將該雙叉乳酸桿菌作成液狀物的情形使懸浮的培養基、將雙叉乳酸桿菌作成固態物的情形所使用的硬化油脂、將雙叉乳酸桿菌作成乾燥粉末的情形所使用的乳糖、乾燥馬鈴薯澱粉等之稀釋劑、乳酸菌、粉糖、寡糖、纖維素等。上述此等可單獨使用一種，亦可併用兩種

以上。上述此等中，以使水分活性降低者或水分活性為低者較佳，具體而言，乾燥馬鈴薯澱粉為較佳。

就該雙叉乳酸桿菌之膠囊內含量而言，依雙叉乳酸桿菌之形狀、膠囊之容量等不能一概而論地決定，但相對於膠囊內包含的組成物全量，以 3 質量%~90 質量%為較佳，10 質量%~60 質量%為更佳。該含量低於 3 質量%時，為了獲得雙叉乳酸桿菌所產生的整腸效果等，而產生服用多量膠囊的必要性，超過 90 質量%時，亦擔心對腸內細菌叢之平衡有影響。

-雙叉乳酸桿菌之對硬膠囊的填充及膠囊之嵌合-

雙叉乳酸桿菌之填充係於該硬膠囊之本體部填充該雙叉乳酸桿菌來進行，例如，可藉由下列方法進行：於雙叉乳酸桿菌為液狀物的情形作注入、滴下的方法、於雙叉乳酸桿菌為乾燥粉末的情形使過濾器一邊震盪一邊落下填充的方法等。

其次，於以前述方法填充雙叉乳酸桿菌的膠囊之本體部，蓋上膠囊的帽部而使兩者嵌合，藉由接合本體部及帽部，可製作包含雙叉乳酸桿菌的膠囊。

該雙叉乳酸桿菌對硬膠囊內之填充及膠囊之嵌合可使用眾所皆知的膠囊填充機，例如，全自動膠囊填充機（Qualicaps 股份有限公司製，LIQFIL super 100 型）、膠囊填充密封機（Qualicaps 股份有限公司製，LIQFIL super FS 型）等來實施。

<帶式封合>

該帶式封合係於硬膠囊內填充內容物後，使用於此膠囊的本體部及帽部之嵌合部的封口之密封劑（封口劑）。

藉由該帶式封合，使用幾丁聚糖塗佈液而形成含有幾丁聚糖之層之際，幾丁聚糖塗佈液不會由嵌合部侵入膠囊內部，再者，藉由嵌合部被平滑化，可形成薄且均一的含有幾丁聚糖之層。

就該帶式封合之材料而言，並未特別限定，可自眾所皆知者中適當選擇，例如，可例舉明膠、纖維素衍生物、聚乙二醇（PEG）、聚乙烯醇（PVA）等。

就該明膠及纖維素衍生物而言，使用與該硬膠囊的材料相同者為較佳。

此外，該帶式封合只要不防礙本發明之效果，除了上述成分外，更因應必要，可摻合著色劑（例如，氧化鈦、鐵丹、焦油系色素等）、不透明化劑、香料等之硬膠囊之製造上通常使用的添加劑。就該添加劑對帶式封合的摻合比例而言，通常為 0.1 質量%～7 質量%，可由此範圍考量帶式封合性而加以適當選擇。

一般而言，將該帶式封合材料作成水溶液（帶式封合調製液），塗佈於該硬膠囊之本體部及帽部的嵌合部，使其乾燥而可形成該帶式封合。

藉由於室溫或加溫下，將上述帶式封合材料溶解於水、親水性溶媒、或水與親水性溶媒之混合液中，可調製該帶式封合調製液。

就該親水性溶媒而言，可例舉具有與水之相溶性的有

機溶媒，具體而言，可例舉乙醇、異丙醇等的碳數為 1~6 之低級醇。上述此等中，以乙醇為較佳。此外，該親水性溶媒係呈與水之混合液來使用者為較佳。

該帶式封合調製液之調製使用水與親水性溶媒之混合液的情形，就該混合液 100 質量%中之親水性溶媒之比率而言，通常為 5 質量%~80 質量%，8 質量%~65 質量%為較佳，10 質量%~50 質量%為更佳。

就該帶式封合調製液而言，調製液之最終黏度係通常為 $100\text{mPa} \cdot \text{s} \sim 5,000\text{mPa} \cdot \text{s}$ ， $125\text{mPa} \cdot \text{s} \sim 4,700\text{mPa} \cdot \text{s}$ 為較佳， $150\text{mPa} \cdot \text{s} \sim 4,500\text{mPa} \cdot \text{s}$ 為更佳。該黏度低於 $100\text{mPa} \cdot \text{s}$ 時，於硬膠囊之嵌合部表面以未滴液的情況來塗佈帶式封合調製液係有困難的，有無法形成封口力優異的帶式封合之可能性。而且，該黏度超過 $5,000\text{mPa} \cdot \text{s}$ 時，黏度過高而有以機械無法形成帶式封合的可能性。另一方面，該黏度於該較佳範圍內時，於硬膠囊劑之本體部與帽部之嵌合部可形成密封力（封口力）大的強固帶式封合，而且製造時不會拖絲，製造中的處理亦容易。此外，該黏度意指使用回轉型黏度計（例如，英弘精機股份有限公司製 VT550 型），於 20°C 、測量時間 2 分鐘的條件下測量時的黏度。

-經由帶式封合膠囊的封口-

該帶式封合係對經由該方法製作包含雙叉乳酸桿菌的膠囊，以其帽部之端緣部作為中心的一定寬度下於本體部的表面及帽部的表面上，將該帶式封合調製液以本體部及

帽部之圓周方向塗佈一次至數次，較佳為一次至兩次，而將嵌合部密封。於此情形，如後述控制密封劑之溫度於一定溫度範圍者為較佳。

使該硬膠囊之本體部及帽部兩者嵌合時，就本體部之外周及帽部之內周重疊的嵌合寬度而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但就膠囊之軸線方向的距離而言，於3號膠囊為約4.5mm~6.5mm、4號膠囊為約4.0mm~6.0mm者較佳。而且，就封口寬度而言，3號膠囊為約1.5mm~4.0mm、4號膠囊為約1.5mm~2.8mm者較佳。

一般而言，該帶式封合調製液可於室溫或加熱下使用，就此溫度而言，14℃~28℃為較佳，15℃~25℃為更佳，16℃~22℃為最佳。該溫度於該較佳範圍內時，可賦予硬膠囊之內容物防漏效果。就該調製液之溫度調節而言，並未特別限定，可以面板加熱器、溫水加熱器等眾所皆知之方法來實施，例如，將循環式溫水加熱器、該一體型膠囊填充密封機之密封盤單元使用於循環式溫水加熱器型改造者，於可微妙地調節溫度範圍為較佳。此外，帶式封合調製液中之醇（例如，乙醇），因會依溫度條件而揮發，故適當補充帶式封合調製液的組成為一定量者較佳。

該帶式封合硬膠囊的封口，可使用其眾所皆知的膠囊填充密封機，例如，該膠囊填充密封機（Qualicaps股份有限公司製、LIQFIL super FS型）、膠囊密封機（Qualicaps股份有限公司製、HICAPSEAL 100型）來實施。

<含有幾丁聚糖之層（幾丁聚糖皮膜）>

該含有幾丁聚糖之層至少含有幾丁聚糖，因應必要進一步含有其他成分而成。

藉由將至少含有幾丁聚糖的幾丁聚糖塗佈液塗佈或噴霧於該硬膠囊之表面，而形成該含有幾丁聚糖之層。

-幾丁聚糖塗佈液-

該幾丁聚糖塗佈液至少含有幾丁聚糖，因應必要含有其他成分。

--幾丁聚糖--

就該幾丁聚糖之脫乙醯基化度、分子量而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇。

就該幾丁聚糖之脫乙醯基化度而言，對酸之溶解性及對塗佈法之適性的觀點，70 莫耳%以上為較佳。

就該含有幾丁聚糖之層之厚度而言，可因應膠囊形狀、大小、質量等而適當選擇，但相對於膠囊之質量，幾丁聚糖之質量為相當於 0.5 質量%~6.0 質量%的厚度為較佳，相當於 0.8 質量%~5.0 質量%的厚度為更佳，相當於 0.8 質量%~3.0 質量%的厚度為最佳。該厚度低於相當於 0.5 質量%的厚度時，因未形成充分厚度之含有幾丁聚糖之層，故於小腸內含有腸溶性基材之層崩壞後，雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊被送達大腸之前，含有幾丁聚糖之層會有崩壞的情形，超過相當於 6.0 質量%的厚度時，為了於膠囊表面形成含有幾丁聚糖之層而進行塗佈時，恐怕塗佈時間會增長。另一方面，該厚度於前述之更佳範圍內時，雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊之對大腸的送達確實成為可能，企

圖獲得有利於含有必要的幾丁聚糖之層的塗佈時間之縮短的觀點。

就該含有幾丁聚糖之層中的幾丁聚糖之含量而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但 30 質量%~95 質量%為較佳。該幾丁聚糖之含量低於 30 質量%時，獲得的幾丁聚糖皮膜之強度並不充分，而無實用性，超過 95 質量%時，有機酸殘存量的降低並不充分，幾丁聚糖皮膜之耐水性有變低的情形。另一方面，該幾丁聚糖之含量於該較佳範圍內時，可有利於將含有幾丁聚糖之層的厚度變薄之觀點。

--酸--

該幾丁聚糖因不溶於水及有機溶媒，故使其與酸共存而溶解於水。

就該酸而言，可例舉無機酸及有機酸，但因無機酸與幾丁聚糖之相互作用極為不適，故以有機酸為較佳。

就該有機酸而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但於常壓具有充分揮發性的觀點，以甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸為較佳。上述此等中，於便宜、處理容易、且即使殘留於含有幾丁聚糖之層對人體之影響亦少的觀點，以乙酸為更佳。

就該有機酸之使用量而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但每當量之幾丁聚糖之胺基，以 0.8 莫耳當量至 2.0 莫耳當量為較佳。該有機酸之使用量低於 0.8 莫耳當量時，幾丁聚糖之溶解性變低，超過 2.0 莫耳當量

時，未能有效率地進行酸的去除，獲得呈現耐水性的幾丁聚糖皮膜（含有幾丁聚糖之層）有變困難的情形。

於可有效率地除去該有機酸的觀點，以該幾丁聚糖塗佈液包含甘油脂肪酸酯者為較佳。

該甘油脂肪酸酯係包含脂肪酸與甘油（glycerol）或聚甘油（polyglycerol）之酯及其衍生物。就該甘油脂肪酸酯之具體例而言，可例舉甘油脂肪酸酯、甘油乙酸脂肪酸酯、甘油乳酸脂肪酸酯、甘油檸檬酸脂肪酸酯、甘油琥珀酸脂肪酸酯、甘油乙酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚甘油縮合蓖麻子油酸酯等。

就該甘油脂肪酸酯所使用的脂肪酸而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉辛酸（caprylic acid）、癸酸（capric acid）、月桂酸（lauric acid）、肉豆蔻酸（myristic acid）、棕櫚酸（palmitic acid）、硬脂酸（stearic acid）、山萵酸（behenic acid）、油酸（oleic acid）、亞麻仁油酸（linolic acid）、芥酸（erucic acid）、異棕櫚酸（isopalmitic acid）、異硬脂酸（isostearic acid）等。上述此等中，以肉豆蔻酸、棕櫚酸或硬脂酸為較佳。

就該聚甘油脂肪酸酯中之甘油之聚合數而言，只要為單體至 20 量體的範圍即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉單甘油、二甘油、三甘油、四甘油、五甘油、六甘油、十甘油等。脂肪酸單體對水的溶解有變困難的情形，21 量體以上者於製造所需成本會變高。

就該脂肪酸之取代度而言，只要該甘油脂肪酸酯可溶

解或分散於水即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但單酯至三酯的範圍為較佳。

就該幾丁聚糖皮膜中的甘油脂肪酸酯的含量而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但於可使有機酸殘存量降低的觀點，相對於幾丁聚糖之質量，以 5 質量%～200 質量%為較佳。該甘油脂肪酸酯之含量低於 5 質量%時，有機酸殘存量的降低並不充分，幾丁聚糖皮膜之耐水性有變低的情形，超過 200 質量%時，所得幾丁聚糖皮膜之強度並不充分，而不實用。

--其他成分--

就該其他成分而言，只要不損及本發明效果，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉填充劑或可塑劑等。

藉由使用該填充劑或可塑劑，可更防止水分侵入膠囊內，而可更抑制大腸到達前之崩壞及雙叉乳酸桿菌之溶出。

就該填充劑而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉滑石、皂土（bentonite）或碳數為 10 以上之有機酸的金屬鹽等。

就該可塑劑而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉甘油、二甘油、二乙二醇、丙二醇、三乙二醇、聚乙二醇等之多元醇等。上述此等中，為了於醫藥品領域中使用，以甘油、丙二醇或聚乙二醇為較佳。

-含有幾丁聚糖之層之形成-

該含有幾丁聚糖之層係藉由於該膠囊表面上塗佈或噴

霧至少含有幾丁聚糖的幾丁聚糖塗佈液而形成。

例如，使用流動層造粒塗佈裝置(Flow coater, FREUND 產業股份有限公司製)、離心轉動造粒塗佈裝置(CF GRANULATOR, GRANUREX, FREUND 產業股份有限公司製)、複合型造粒塗佈裝置(Spiraflo, FREUND 產業股份有限公司製)、糖衣薄膜塗佈裝置(Hicoater, Aqua coater; FREUND 產業股份有限公司製)等之各種塗佈裝置，使膠囊於裝置內流動，給予乾燥空氣的同時，使用噴霧等，於膠囊表面噴霧該幾丁聚糖塗佈液之塗佈方法。

就該幾丁聚糖塗佈液之黏度、幾丁聚糖濃度而言，只要適合塗佈裝置者即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇。

就該幾丁聚糖塗佈液之黏度而言，於溶液溫度 23°C ， $10\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 1,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 為較佳。

就該幾丁聚糖塗佈液之幾丁聚糖濃度而言，以 0.1 質量% ~ 20 質量%為較佳。

就該含有幾丁聚糖之層之形成(塗佈)中的進氣溫度而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但 $40^{\circ}\text{C}\sim 95^{\circ}\text{C}$ 為較佳。該進氣溫度低於 40°C 時，因不能充分去除有機酸，故無法對幾丁聚糖皮膜賦予耐水性，超過 100°C 時，因於幾丁聚糖皮膜有產生著色、變形等之外觀上的問題，故不佳。又，水系塗佈下，進氣溫度超過 100°C 並非一般的溫度，對塗佈裝置的負擔亦變大，故不可行。

就該含有幾丁聚糖之層之形成(塗佈)中的排氣溫度

而言，只要為 $30^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$ 即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇。

<含有腸溶性基材之層>

該含有腸溶性基材之層係至少含有腸溶性基材，因應必要進一步含有其他成分而成。

該含有腸溶性基材之層係藉由於該含有幾丁聚糖之層表面塗佈或噴霧至少含有腸溶性基材的腸溶性基材塗佈液而形成。

-腸溶性基材塗佈液-

該腸溶性基材塗佈液至少含有腸溶性基材，因應必要而含有其他成分。

--腸溶性基材--

該腸溶性基材係形成於胃及小腸中不溶解，且於大腸溶解的皮膜的成分。

就該腸溶性基材而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉羧基甲基乙基纖維素 (CMEC)、甲基丙烯酸共聚物、羥丙基甲基纖維素 (hypromellose) 酞酸酯 (HPMCP)、醇蟲膠 (shellac)、水性蟲膠等。上述此等中，於可最能防止水侵入膠囊內部的觀點，以 CMEC、HPMCP、醇蟲膠或水性蟲膠為較佳。

--其他成分--

就該其他成分而言，只要不損及本發明之效果，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但含有該的甘油脂肪酸酯或水不溶性的添加劑為較佳。

本發明之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊係於大腸內含有腸溶性基材之層經溶解後，水分經過含有幾丁聚糖之層而浸入膠囊內，但含有腸溶性基材之層於溶解前，亦有某程度的水分會經過含有腸溶性基材之層浸入含有幾丁聚糖之層。因此，藉由將含有腸溶性基材之層更為疏水化、使含有水不溶性成分，可抑制經由通過含有腸溶性基材之層的水分量，故可抑制經由含有幾丁聚糖之層而浸入雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊之水。

就該水不溶性之添加劑而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，例如，可例舉滑石、皂土、碳數為 10 以上之有機酸之金屬鹽等。上述此等中，於對該塗佈液之分散為容易的觀點，以皂土為較佳。

就該含有腸溶性基材之層之厚度而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但相對於膠囊之質量，腸溶性基材之質量為相當於 0.8 質量%~9.0 質量%的厚度為較佳，相當於 1.0 質量%~6.0 質量%的厚度為更佳，相當於 1.1 質量%~3.5 質量%的厚度為最佳。該厚度低於相當於 0.8 質量%的厚度時，因未形成具有充分厚度之含有腸溶性基材之層，於小腸內，含有腸溶性基材之層會快速崩壞，雙叉乳酸桿菌內包膠囊於送達大腸前，含有幾丁聚糖之層有崩壞的情形，超過相當於 9.0 質量%的厚度時，為了於膠囊表面形成含有腸溶性基材之層而進行塗佈之際，恐怕塗佈時間會增長。

-含有腸溶性基材之層之形成-

該含有腸溶性基材之層係藉由將至少含有腸溶性基材的腸溶性基材塗佈液塗佈或噴霧於該含有幾丁聚糖之層表面而形成。

例如，可例舉使用流動層造粒塗佈裝置 (Flow coater, FREUND 產業股份有限公司製)、離心轉動造粒塗佈裝置 (CF GRANULATOR、GRANUREX; FREUND 產業股份有限公司製)、複合型造粒塗佈裝置 (Spiraflo, FREUND 產業股份有限公司製)、糖衣薄膜塗佈裝置 (Hicoater, Aqua coater; FREUND 產業股份有限公司製) 等之各種塗佈裝置，使膠囊於裝置內流動，給予乾燥空氣的同時使用噴霧等，而於含有幾丁聚糖之層表面噴霧或塗佈該腸溶性基材塗佈液的方法。

就該腸溶性基材塗佈液之黏度、腸溶性基材濃度而言，只要適用於塗佈裝置者即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇。

就該腸溶性基材塗佈液之黏度而言，於溶液溫度 23°C ， $10\text{mPa}\cdot\text{s}\sim 1,000\text{mPa}\cdot\text{s}$ 為較佳。

就該腸溶性基材塗佈液之腸溶性基材濃度而言， 0.1 質量% ~ 20 質量%為較佳。

就該含有腸溶性基材之層之形成 (塗佈) 中的進氣溫度而言，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇，但 $30^{\circ}\text{C}\sim 95^{\circ}\text{C}$ 為較佳。該進氣溫度低於 30°C 時，因乾燥效率低，必須壓制送液速度，有塗佈時間增長的情形。

就該含有腸溶性基材之層之形成 (塗佈) 中的排氣溫

度而言，只要為 30°C ~ 90°C 即可，並未特別限定，可因應目的加以適當選擇。

< 其他層 >

本發明之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊除了具有上述硬膠囊、雙叉乳酸桿菌、帶式封合、含有幾丁聚糖之層、及含有腸溶性基材之層之外，可進一步具有以蜜蠟、巴西棕櫚蠟 (carnauba wax) 等作為基材的被覆層。

該被覆層係藉由例如，將至少含有蜜蠟的被覆液塗佈或噴霧於該含有腸溶性基材之層表面而形成。

該被覆液之調製係可例如，將蜜蠟溶解於乙醇等之有機溶媒來進行。

此外，於該被覆液之塗佈或噴霧，例如，可使用與含有幾丁聚糖之層或含有腸溶性基材之層之形成可使用的裝置相同之裝置。

[實施例]

以下以實施例及比較例為例舉來具體說明本發明，但本發明並未受此等任何實施例的限制。

(實施例 1)

< 雙叉乳酸桿菌對硬膠囊之填充 >

將 100g 雙叉乳酸桿菌之活菌粉末 (森永乳業股份有限公司製，森永雙叉乳酸桿菌末) 與 1,400g 乾燥馬鈴薯澱粉混合並稀釋，於溫度 25°C、濕度 60% 下充分攪拌，作成膠囊填充用之粉末。該粉末之雙叉乳酸桿菌濃度為 1×10^{10} cfu/g。

使用羥基丙基甲基纖維素 (HPMC) 膠囊 (Qualicaps 股份有限公司製, QUALI-V(R)-N、3 號、膠囊質量: 51mg) 作為填充所得粉末的硬膠囊, 於膠囊填充機 (Qualicaps 股份有限公司製, LIQFIL super 100 型), 安置該雙叉乳酸桿菌之粉末及該硬膠囊, 於硬膠囊內填充 220mg 之雙叉乳酸桿菌粉末。

<經由帶式封合的密封>

作為帶式封合所使用的調製液, 將 16g 羥基丙基甲基纖維素 (HPMC) 溶解於水 34mL 及無水乙醇 50mL 之混合液而調製帶式封合調製液。使用該調製液, 藉由帶式封合機 (Qualicaps 股份有限公司製, HICAPSEAL 100 型), 於所得的雙叉乳酸桿菌填充膠囊之嵌合部, 施予帶式封合。此外, 作為帶式封合之條件如以下所示。

-帶式封合條件-

塗佈寬: 3mm

塗佈次數: 2 次

調製液之溫度: 20°C 至 22°C

<含有幾丁聚糖之層之形成>

於脫乙醯基化度為 80 莫耳%以上的幾丁聚糖 (片倉 Chikkarin 股份有限公司製), 添加相對幾丁聚糖之胺基為 0.9 莫耳當量之乙酸, 進一步溶解於水使幾丁聚糖濃度成為 2 質量%, 充分攪拌作成幾丁聚糖塗佈液。調製的幾丁聚糖塗佈液使用薄膜塗佈裝置 Hicoater HC-LABO 20 型盤 (FREUND 產業股份有限公司製), 塗佈於經由帶式封合而

封口之包含雙叉乳酸桿菌的膠囊，獲得相當於幾丁聚糖之質量相對於膠囊之質量為 1.5 質量%的厚度之膠囊。

＜含有腸溶性基材之層之形成＞

其次，將 10 質量份之脫色蟲膠（Gifu Shellac Manufacturing Co 製，PEARL-N10）、及 0.5 質量份之甘油脂肪酸酯（Eastman chemical company 製，Myvacet 9-45）溶解於 8 質量%乙醇水溶液 54mL，調製腸溶性基材塗佈液。使用該腸溶性基材塗佈液，塗佈於膠囊使蟲膠之質量相對於膠囊質量成為 1.5 質量%。此外，塗佈係使用薄膜塗佈裝置 Hicoater HC-LABO 20 型盤（FREUND 產業股份有限公司製）。

再者，將使溶解飽和溶解量之蜜蠟（三木化學工業股份有限公司製）的無水乙醇溶液 2g 塗佈於膠囊，獲得雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊。此外，塗佈係使用薄膜塗佈裝置 Hicoater HC-LABO 20 型盤（FREUND 產業股份有限公司製）。

據此，獲得的雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊於其表面依序被覆含有幾丁聚糖之層、及含有腸溶性基材之層。

＜評價：崩壞試驗＞

於所得之膠囊，使用日本藥典之崩壞試驗裝置及震盪器，進行崩壞試驗。就試驗步驟之摘要而言，係將該膠囊於無輔助盤的條件下浸漬於崩壞試驗第一液中一小時，其次，於無輔助盤之條件下浸漬於崩壞試驗第二液中兩小時，之後，移到置入 50mL 之大腸假想液的 100mL 之三角

燒瓶中，使其以 100 次往反/分鐘，往返震盪 2 小時。該大腸假想液係使用 pH3.5 之乙酸緩衝液（Michaelis 之緩衝液）。然後，該試驗係以六個前述之膠囊作為一組來進行。

以目視觀察於各液處理後之膠囊有無膨潤及變形，以及內容物有無釋出。結果示於表 1。此外，以該第一液及該第二液處理後之膠囊，依據下述評價基準，以四階段來判定。

-評價基準-

◎：全部六個皆保持形狀，不被認為有膨潤或變形。

○：六個中有一個以上被認為有若干膨潤或變形。

△：六個中有一個以上被認為有顯著膨潤或變形，但保持內容物。

X：六個中有一個以上之內容物被溶出。

（實施例 2）

於實施例 1，除了將脫色蟲膠之質量相對於膠囊質量由 1.5 質量%變更為 1.7 質量%之外，與實施例 1 同樣地，獲得雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，並進行評價。評價結果示於表 1。

（實施例 3）

於實施例 1，除了將硬膠囊由 HPMC 膠囊變更為明膠膠囊（Qualicaps 股份有限公司製、食品用明膠膠囊、3 號、膠囊質量：48mg）之外，與實施例 1 同樣地，獲得雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，並進行評價。評價結果示於表 1。

（比較例 1）

於實施例 1，除了將硬膠囊由 HPMC 膠囊變更為幾丁聚糖膠囊（AICELLO 化學股份有限公司製）、將脫色蟲膠之質量相對於膠囊質量由 1.5 質量%變更為 1.9 質量%之外，與實施例 1 同樣地，獲得雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，並進行評價。評價結果示於表 1。

（比較例 2）

於實施例 2，除了未進行藉由帶式封合的封口之外，與實施例 2 同樣地，獲得雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，並進行評價。評價結果示於表 1。

[表 1]

	膠囊材料 之種類	帶式封合 之有無	幾丁聚糖相 對於膠囊質 量之質量 (%)	腸溶性基材 相對於膠囊 質量之質量 (%)	第一液 目視評價	第二液 目視評價	大腸假想液 (乙酸緩衝 液)
實施例 1	HPMC	有	1.5	1.5	◎	◎	全部膠囊之 內容物溶出
實施例 2	HPMC	有	1.5	1.7	◎	◎	全部膠囊之 內容物溶出
實施例 3	明膠	有	1.5	1.5	◎	◎	全部膠囊之 內容物溶出
比較例 1	幾丁聚糖	有	—	1.9	△ 全部膠囊 膨潤	× 一個膠囊 之內容物 溶出	全部膠囊之 內容物溶出
比較例 2	HPMC	無	1.5	1.7	× 全部膠囊 之內容物 溶出	—	—

[產業上之利用可能性]

本發明之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊及其製造方法，因硬膠囊內包含雙叉乳酸桿菌，故於胃及小腸不會溶出，於大腸中快速溶出、且於胃及小腸中可抑制水分對硬膠囊內之侵入、抑制雙叉乳酸桿菌之失活，並具有充分的強度，不須用以增大強度的塗佈，再者因抑制塗佈量，可以有利

的製造成本來製造，故可較佳利用於使用雙叉乳酸桿菌的整腸劑等之醫藥品、保健食品、健康輔助食品、及其類似者之製造方法等。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

公 告 本

七、申請專利範圍：

1. 一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其特徵為該膠囊係為以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊，於其內含有雙叉乳酸桿菌；
該膠囊之嵌合部具有帶式封合；
該膠囊之表面依序具有含有幾丁聚糖之層、及含有腸溶性基材之層；
其中幾丁聚糖相對於膠囊的質量為 0.5 質量%~6.0 質量%；
腸溶性基材相對於膠囊的質量為 0.8 質量%~9.0 質量%。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其中纖維素衍生物為羥基丙基甲基纖維素。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其中含有幾丁聚糖之層係將含有幾丁聚糖之塗佈液塗佈於膠囊表面所形成者。
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊，其中含有幾丁聚糖之塗佈液係於揮發性有機酸水溶液中溶解幾丁聚糖所形成者。
5. 一種雙叉乳酸桿菌大腸遞送膠囊之製造方法，其特徵為該膠囊係為以明膠或纖維素衍生物作為基材的硬膠囊，於其內填充雙叉乳酸桿菌；
嵌合該膠囊之本體部及帽部；
將該嵌合部以帶式封合加以封口；
於該膠囊之表面塗佈或噴霧含有幾丁聚糖之塗佈液而形成含有幾丁聚糖之層，

於該含有幾丁聚糖之層上塗佈或噴霧含有腸溶性基材之塗佈液而形成含有腸溶性基材之層；

其中幾丁聚糖相對於膠囊的質量為 0.5 質量%~6.0 質量%；

腸溶性基材相對於膠囊的質量為 0.8 質量%~9.0 質量%。