

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-543839

(P2024-543839A)

(43)公表日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 2 3 L	33/15 (2016.01)	A 2 3 L	33/15	4 B 0 1 8	
A 6 1 K	31/375 (2006.01)	A 6 1 K	31/375	4 B 0 3 5	
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 7	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全17頁) 最終頁に続く

  

(21)出願番号	特願2024-527379(P2024-527379)	(71)出願人	503220392
(86)(22)出願日	令和4年11月15日(2022.11.15)		ディーエスエム アイピー アセッツ ビー・ブイ・
(85)翻訳文提出日	令和6年6月21日(2024.6.21)		DSM IP ASSETS B.V.
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/081967		オランダ王国, 6221 ビーイー マーストリヒト, ヴィルヘルミナシングル 39
(87)国際公開番号	WO2023/088886	(74)代理人	100107456
(87)国際公開日	令和5年5月25日(2023.5.25)		弁理士 池田 成人
(31)優先権主張番号	21208525.2	(74)代理人	100128381
(32)優先日	令和3年11月16日(2021.11.16)		弁理士 清水 義憲
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100162352
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(72)発明者	ベカルト, ブラム
			スイス連邦, 4303 カイザーアウー 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 連続溶融造粒により取得できる高い効力の顆粒

(57)【要約】

本発明は、バインダー、充填剤及び活性成分を含む水溶性又は水分散性顆粒に関する。本発明の好ましい顆粒は、混合物の総重量を基準として、65～70重量%の活性成分、15～25重量%の充填剤及び5～15重量%のバインダーを含む混合物の連続溶融造粒により得られる。アスコルビン酸及びそれらの食用塩は、好ましい活性成分である。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

活性成分、充填剤及びバインダーを含む混合物であって、  
前記混合物が、前記混合物の総重量を基準として少なくとも 50 重量%の活性成分を含み、及び  
前記混合物が、前記混合物の総重量を基準として少なくとも 10 重量%の充填剤を含み、及び  
前記活性成分の溶融温度が、前記バインダーの溶融温度よりも高く、及び  
前記バインダーの溶融温度が、前記充填剤の溶融温度よりも低く、及び  
前記混合物が、前記混合物の総重量を基準として 5 重量%未満の水を含む混合物。

10

## 【請求項 2】

前記混合物が、前記混合物の総重量を基準として、少なくとも 15 重量%の充填剤を含む、請求項 1 に記載の混合物。

## 【請求項 3】

前記混合物が、前記混合物の総重量を基準として 15 重量% ~ 25 重量%の充填剤を含む、請求項 1 に記載の混合物。

## 【請求項 4】

前記活性成分が、合成薬ではない、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の混合物。

## 【請求項 5】

前記活性成分が、微量栄養素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の混合物。

20

## 【請求項 6】

前記活性成分が、水溶性微量栄養素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の混合物。

## 【請求項 7】

前記活性成分が、水溶性ビタミンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の混合物。

## 【請求項 8】

前記混合物が、  
- 前記混合物の総重量を基準として 50 ~ 80 重量%のアスコルビン酸、好ましくは 65 ~ 75 重量%のアスコルビン酸、  
- 前記混合物の総重量を基準として 15 ~ 25 重量%の充填剤、  
- 前記混合物の総重量を基準として 5 ~ 15 重量%のバインダー、及び  
- 前記混合物の総重量を基準として 2 重量%未満の水を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の混合物。

30

## 【請求項 9】

充填剤のバインダーに対する重量比が、4 : 1 ~ 1 : 1、好ましくは 3 : 1 ~ 1 : 1、より好ましくは 2 : 1 ~ 1 : 1、最も好ましくは 2 : 1 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の混合物。

## 【請求項 10】

前記充填剤が、多糖、好ましくはイヌリンである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の混合物。

40

## 【請求項 11】

前記バインダーが、糖アルコール、好ましくはソルビトールである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の混合物。

## 【請求項 12】

前記充填剤が、多糖、好ましくはイヌリンであり、且つ前記バインダーが、糖アルコール、好ましくはソルビトールである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の混合物。

## 【請求項 13】

前記活性成分が、アスコルビン酸、それらの食用塩、又はそれらの水溶性エステルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の混合物。

50

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の混合物を含む顆粒。

## 【請求項 15】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の混合物からなる顆粒。

## 【請求項 16】

前記顆粒が、動的画像分析を用いて測定し、0.5 mm ~ 6 mm、好ましくは 1 mm ~ 5 mm、より好ましくは 1.5 mm ~ 4.5 mm、最も好ましくは 2 mm ~ 4 mm の質量中央粒径 D<sub>50</sub> (容量ベース) を有する、請求項 14 又は 15 に記載の顆粒。

## 【請求項 17】

前記顆粒が、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の混合物の連続溶融造粒により、好ましくは二軸押出機を用いて連続溶融造粒により得られる、請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の顆粒。

10

## 【請求項 18】

前記顆粒が、水溶性又は水分散性である、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の顆粒。

## 【請求項 19】

連続溶融造粒用の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の混合物の使用。

## 【請求項 20】

顆粒を製造する方法であって、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の混合物を、少なくとも 1 つの混練ゾーンを有する押出機内に供給するステップを備える方法。

20

## 【請求項 21】

前記押出機が、切断装置を備えない二軸押出機である、請求項 20 に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記方法が、押出されたストランドを切断するステップを備えない、請求項 20 又は 21 に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記混練ゾーンが、好ましくは 30° ~ 90° の食い違い角で配置される、少なくとも 2 つ、好ましくは少なくとも 3 つの混練エレメントを有する、請求項 20 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記押出機の少なくとも 1 つのゾーンが、好ましくは 80 ~ 180 の温度まで、より好ましくは 80 ~ 110 の温度まで、最も好ましくは 90 ~ 100 の温度まで加熱される、請求項 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 25】

請求項 20 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法により得られる顆粒。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## [技術分野]

本発明は、食用の水分散性粉末に関する。

## 【0002】

40

## [発明の背景]

造粒は、サイズ拡大プロセスである。造粒は、固体粒子 (例えばマイクロカプセル) 間の結合を開始するために溶媒 (水又は有機溶媒) を使用する湿式造粒によって行われることが多い。米国特許第 4,203,997 号明細書の実施例 9 及び 13 においては、90 部のアスコルビン酸を含む混合物を水 8 部で湿らせた後、圧縮機に通し、乾燥させて、粉碎する。

## 【0003】

湿式造粒の欠点は、造粒プロセスの終わりに溶媒を除去する必要があることである。溶媒として水を用いる場合においては、水を留去するのにかなりの量のエネルギーが必要である。湿式造粒の更なる欠点は、活性成分が加水分解するリスクである。有機溶媒の場合

50

においては、潜在的に有害な残渣及び／又は環境への悪影響が懸念される。

【0004】

乾式造粒及び熔融造粒は、湿式造粒の既知の代替手段である。熔融造粒は、湿式造粒と同様な原理で動作するが、熔融バインダーを造粒流体として使用して、造粒される粒子間に液体架橋を確立する。室温まで冷却する際に、バインダーは固体化して、個々の粉末粒子間に架橋を形成し、粒状構造を有する固体の最終製品を得る。

【0005】

殆どの場合には、熔融造粒は、例えば加熱した粉末床で、バッチプロセスとして行われる。国際公開第2006/082499号パンフレットの実施例1は、混合物がボーレ(Bohle)タンブリングミキサー内で造粒されるバッチプロセスを開示する。連続するバッチの処理は、進行中のバッチが完了するまで待つ必要がある。これは、バッチ処理の主な欠点である。実際に、バッチ処理は、限られた量の材料の生産をもたらすことになる。

10

【0006】

バッチ処理の欠点は、連続プロセスを用いることにより、克服することができる。

【0007】

連続プロセスの例としては、加熱熔融押出がある。加熱熔融押出プロセスは、固溶体又は固体分散体を生成する。したがって、加熱熔融押出により生成された粒子は、個々の粉末粒子間の架橋が確認できるという意味では顆粒ではない。Changらは、ダイ直径3mmのダイヘッドを有する押出機を使用する加熱熔融押出プロセスを開示する(Dawei Changら、「加熱熔融押出によるガラス状炭水化物マトリックスへのアスコルビン酸のカプセル化(Ascorbic acid encapsulation in a glassy carbohydrate matrix via hot melt extrusion: Preparation and characterization)」Food Sci. Technol, Campinas, 39(3):660-666, July-Sept. 2019)。ダイを出た押出物は、次に粉碎されて粉末になる(Changら、節2.13)。実際に、加熱熔融押出の欠点は、押出成形したストランドが、ダイから出ると、切断、研削、又は他の種類の粉碎が必要になることである。許容できないほど高いダイヘッド圧力及び困難な下流処理は、加熱熔融押出に固有の他の欠点である。

20

30

【0008】

上述の欠点を持たない連続造粒プロセスが必要である。それは、無溶媒のプロセスであるのが望ましい。処理温度は、比較的に低いのが望ましい。プロセス中に生じる微粉(即ち、造粒されていない残渣)の量は少ないのが望ましい。必要とされている造粒プロセスにより取得した顆粒は、食用であるのが望ましく、高い効力を有するのが望ましく、良好な流動特性を有するのが望ましく、水溶性又は少なくとも水分散性であるのが望ましい。

【0009】

[発明の概要]

本発明の根底にある問題は、本発明の混合物の連続熔融造粒により、解決される。本発明の顆粒は、本発明の混合物を含む又は本発明の混合物からなる。本発明はまた、連続熔融造粒用の本明細書に開示の混合物の使用にも関する。

40

【0010】

本発明の混合物は、少なくとも1種の活性成分、少なくとも1種の充填剤及び少なくとも1種のバインダーを含む。好ましい混合物は、少なくとも1種の多糖(充填剤として)、少なくとも1種の糖アルコール(バインダーとして)及びアスコルビン酸又はそれらの食用塩(活性成分として)を含み、前記少なくとも1種の糖アルコールの熔融温度は、前記少なくとも1種の多糖の熔融温度よりも低い。

【0011】

本発明の混合物は、無溶媒の連続熔融造粒に好適である。したがって、本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは5重量%未満の水を含む乾燥混合物である

50

。

【0012】

本発明の混合物は、連続溶融造粒によって効力の高い顆粒を製造するのに好適である。したがって、本発明の好ましい混合物は、混合物の総重量を基準として、少なくとも50重量%の活性成分を含む。

【0013】

本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは少なくとも10重量%の充填剤を含む。最も好ましい充填剤は、イヌリンであり、一方最も好ましいバインダーは、ソルビトールである。

【0014】

本発明の混合物は、比較的低温での連続溶融造粒に好適である。充填剤のバインダーに対する重量比が、4:1~1:1である場合には、連続溶融造粒は、驚くほど低い温度で行うことができ、好ましくは180未満の温度で、より好ましくは110未満の温度で、そして最も好ましくは100未満の温度で行うことができる。

【0015】

発明の方法は、顆粒を製造する方法であって、本発明の混合物が、好ましくは少なくとも1つの混練ゾーンを有する押出機内に供給される方法である。

【0016】

本明細書に記載の押出造粒は、ダイを備えていない押出機内で行われる。連続溶融造粒を行う際に、同方向回転二軸押出機は、自由流動性の顆粒を連続的に量産する [N. Kittikunakornらの、「二軸溶融造粒 (Twin-screw melt granulation): 現在の進行及び課題 (Current progress and challenges)」International Journal of Pharmaceutics, 588, (2020), 119670の図1を参照]。乾燥ステップも切断/粉碎ステップもどちらも必要とされない。

【0017】

[発明の詳細な説明]

本発明の顆粒は、一次粒子及び少なくとも2種の食用賦形剤を含む乾燥した食用混合物の連続溶融造粒によって得ることができる。連続溶融造粒中に、一次粒子は、凝集する。したがって、本発明の顆粒は、好ましくは多数の粒子で形成される単位である。顆粒の一次粒子は、顆粒よりも小さい。

【0018】

食用賦形剤は両方とも、水溶性又は水分散性であるのが好ましい。第1の食用賦形剤の溶融温度は、連続溶融造粒中に溶融するか又は少なくとも軟化するのに十分なくらい低い。溶融又は軟化した場合には、第1の食用賦形剤は、一次粒子間に架橋を確立する。その後、前記架橋は、室温で固化する。したがって、第1の食用賦形剤は、主にバインダーとして作用する。本発明の最も好ましい実施形態においては、第1の食用賦形剤は、ソルビトールである。

【0019】

第2の食用賦形剤の溶融温度は、比較的高い。第2の食用賦形剤は、主に充填剤として作用する。最も好ましい実施形態においては、第2の食用賦形剤は、イヌリンである。

【0020】

本発明の顆粒は、1種類の一次粒子だけを含んでもよいし、又は複数種の一次粒子を含んでもよい。本発明の顆粒の一次粒子は、好ましくは、活性成分を含む、又は活性成分からなる。一次粒子の例は、ビタミンC結晶である。それにより、ビタミンCは、アスコルビン酸、アスコルビン酸の食用塩又は食用の水溶性アスコルビン酸エステルであってよい。

【0021】

本発明の顆粒は、好ましくは水溶性又は水分散性である。このような顆粒を含む又はからなる組成物は、飲料を調製するのに好適である。本発明の一実施形態は、本明細書に記

10

20

30

40

50

載の顆粒を含む組成物を溶解又は分散させることにより得られる飲料に関する。

【0022】

[本発明の充填剤]

充填剤は、本発明の顆粒の容量を増大させるために使用される賦形剤である。充填剤は、更なる機能を有することができる。いくつかの充填剤（例えば、食物繊維）はまた、健康上の利益を有する。

【0023】

本発明の顆粒は、食用に向けたものである。したがって、毒性充填剤及び非食用充填剤は、概して除外される。

【0024】

本発明の顆粒は、好ましくは水溶性又は水分散性である。したがって、水100mL当たり1g未満、又は水100mL当たり0.5g未満、又は水100mL当たり0.1g未満の溶解度を有する充填剤は、好ましくない。

【0025】

通常、充填剤の溶融温度は、バインダーの溶融温度よりも高い。しかしながら、これは、充填剤もまた、連続溶融造粒中に溶融又は軟化される可能性を除外しない。充填剤の溶融温度は、好ましくは少なくとも150、より好ましくは少なくとも155、そして最も好ましくは少なくとも160であり、及び151～240であるのが好ましく、160～240であるのがより好ましく、そして180～200であるのが最も好ましい。

【0026】

本発明の文脈においては、充填剤は、好ましくは多糖であり、より好ましくは植物により生成される多糖であり、更により好ましくは食物繊維であり、そして最も好ましくはイヌリンである。代替充填剤の例は、ヒトミルクオリゴ糖（HMO）及びマンニトールである。2'-フコシルラクトース（2'-FL）は、好ましいHMOである。更により好ましい充填剤は、2'-フコシルラクトース及びジフコシルラクトース（DFL）を含む混合物である。

【0027】

[本発明のバインダー]

バインダーは、製剤の成分と一緒に保持するために使用される賦形剤である。そのようにするために、バインダーは、連続溶融造粒中に溶融又は軟化される。通常、バインダーの溶融温度は、充填剤の溶融温度よりも低く、更に任意の添加した活性成分の溶融温度よりも低いことも多い。バインダーの溶融温度は、好ましくは140未満、より好ましくは130未満、更により好ましくは120未満、そして最も好ましくは110未満である。バインダーの溶融温度は、50～110であるのが好ましく、60～100であるのがより好ましく、そして70～100であるのが最も好ましい。

【0028】

本発明の顆粒は、好ましい水溶性又は水分散性である。したがって、水100mL当たり1g未満、又は水100mL当たり0.5g未満、又は水100mL当たり0.1g未満の溶解度を有するバインダーは、好ましくない。可能なバインダーは、とりわけリボース（D-リボースなど）、ポリエチレングリコール、ソルビトール及びキシリトールである。本発明の文脈においては、バインダーは、好ましくはポリオールであり、より好ましくは糖アルコールであり、更により好ましくはソルビトール又はリボース（例えば、D-リボース）であり、そして最も好ましくは98以下の溶融温度を好ましくは有するソルビトールである。このようなソルビトールは、Roquette（登録商標）で市販されている。ソルビトールは、マンニトールの立体異性体である。

【0029】

[本発明の活性成分]

本発明の混合物は、少なくとも1種の活性成分を含む。本発明の文脈においては、水溶性及び水分散性活性成分が好ましい。水溶性及び水分散性ビタミン（ビタミンC、ビタミ

10

20

30

40

50

ン B 1、ビタミン B 2、ビタミン B 3、ビタミン B 6 及びビタミン B 12 など) は、水溶性又は水分散性活性成分の例である。本発明の一実施形態においては、活性成分は、微量栄養素であり、好ましくは水溶性微量栄養素であり、そして更により好ましくは水溶性ビタミンである。

【0030】

好ましい一実施形態においては、本発明の活性成分は、ビタミン C である。用語「ビタミン C」は、それにより、アスコルビン酸、アスコルビン酸の食用塩又はアスコルビン酸の食用エステルを指してよい。アスコルビン酸の脂溶性エステルは、除外されるのが好ましい。本発明の好ましい混合物は、アスコルビン酸粒子を含む。このような粒子は、結晶性及び/又は非晶質であってよい。アスコルビン酸粒子は、DSM (登録商標) Nutritional Products、スイス (Switzerland) で市販されている。

10

【0031】

[本発明の混合物]

本発明の混合物は、連続熔融造粒に好適である。連続熔融造粒を行う場合には、本発明の混合物は、押出機又は任意の他の好適な装置に供給される。

【0032】

湿式造粒とは対照的に、連続熔融造粒を行う際に、溶媒を必要としない。したがって、本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは 10 重量%未満、より好ましくは 8 重量%未満、更により好ましくは 5 重量%未満そして最も好ましくは 3 重量%未満の溶媒を含む。これは、その場合だけではないが、溶媒が水である場合に特に当てはまる。したがって、本発明の好ましい混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは 10 重量%未満、より好ましくは 8 重量%未満、更により好ましくは 5 重量%未満そして最も好ましくは 3 重量%未満の水を含む。最も好ましい実施形態においては、本発明の混合物は、残留水分のみを含む。

20

【0033】

本発明の好ましい混合物は、

- ・少なくとも 1 種の活性成分
- ・好ましくは水溶性又は水分散性である少なくとも 1 種の食用充填剤
- ・好ましくは水溶性若しくは水分散性である少なくとも 1 種の食用バインダー、及び
- ・場合により、残留水分

30

を含む又はからなる。

【0034】

本発明のバインダー及び充填剤は、食用賦形剤である。本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは 20 ~ 40 重量%、そしてより好ましくは 25 ~ 30 重量%の食用賦形剤を含む。

【0035】

高濃度の活性成分を含む混合物は、効力が高い顆粒を製造するのに好適である。一実施形態においては、本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、少なくとも 50 重量%、好ましくは少なくとも 55 重量%、より好ましくは少なくとも 60 重量%、更により好ましくは少なくとも 65 重量%、そして最も好ましくは少なくとも 70 重量%の活性成分を含む。活性成分に関しては、上述の優先事項を適用する。したがって、本発明の好ましい混合物は、充填剤、バインダー及び混合物の総重量を基準として少なくとも 50 重量%の水溶性又は水分散性ビタミンを含む。本発明のより好ましい一実施形態は、充填剤、バインダー、及び混合物の総重量を基準として 50 ~ 80 重量%、好ましくは 65 ~ 75 重量%のアスコルビン酸で構成される混合物に関する。しかしながら、本発明の活性成分は、アスコルビン酸に限定されていない。例示的な代替活性成分を上にも列挙している。したがって、本発明の好ましい一実施形態はまた、充填剤、バインダー、及び混合物の総重量を基準として 50 ~ 80 重量%の水溶性若しくは水分散性ビタミンで構成される混合物に関する。

40

50

## 【0036】

充填剤は、サイズを大きくするのに必要である：それらは、本発明の顆粒の容量を増大させる。本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは少なくとも10重量%の充填剤を含む。一実施形態においては、本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは10重量%～40重量%、より好ましくは15重量%～25重量%、そして最も好ましくは20重量%～25重量%の少なくとも1種の充填剤を含む。充填剤に関しては、上述の優先事項を適用する。したがって、本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは少なくとも10重量%の食物繊維を含み、前記食物繊維は、好ましくはイヌリンである。本発明の混合物は、複数の充填剤を含む。しかしながら、本発明は、1種の充填剤のみを含むのが好ましい。本発明の特に好ましい混合物は、結晶性アスコルビン酸、バインダー、及び混合物の総重量を基準として10～40重量%のイヌリンを含む。

10

## 【0037】

通常、本発明の混合物は、充填剤よりもバインダーを少なく含む。充填剤のバインダーに対する重量比は、好ましくは4：1～1：1であり、より好ましくは3：1～1：1であり、更により好ましくは2：1～1：1であり、そして最も好ましくは2：1である。それにより、本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは5重量%～15重量%、より好ましくは6重量%～14重量%、そして最も好ましくは8重量%～13重量%の少なくとも1種のバインダーを含む。バインダーに関しては、上述の優先事項を適用する。したがって、本発明の混合物は、混合物の総重量を基準として、好ましくは5重量%～15重量%、より好ましくは6重量%～14重量%、そして最も好ましくは8重量%～13重量%の少なくとも1種のポリオールを含む。本発明の特に好ましい混合物は、好ましくは4：1～1：1、より好ましくは3：1～1：1、更により好ましくは2：1～1：1、そして最も好ましくは2：1の重量比で、イヌリンと糖アルコールを含む。ソルビトール及びリボースは、好ましい糖アルコールである。

20

## 【0038】

## [本発明の顆粒]

好ましい顆粒は、好ましくは二軸押出機を用いて、本発明の混合物の連続溶融造粒（即ち、無溶媒）により取得することができる。したがって、本発明の顆粒は、本発明の混合物を含む又は本発明の混合物からなる。

30

## 【0039】

本発明の混合物は、一次粒子を含む。連続溶融造粒の際に、混合物の一次粒子間に架橋が形成される。したがって、本発明の顆粒は、その一次粒子のサイズよりも大きい。本発明の好ましい顆粒は、動的画像分析を用いて測定し、0.5mm～6mm、より好ましくは1mm～5mm、更により好ましくは1.5mm～4.5mm、そして最も好ましくは2mm～4mmの質量中央粒径D50（容量ベース）を有する。活性成分からなる結晶の場合においては、本発明の顆粒は、100を超える、1000を超える、5000を超える、又は更に10000を超える結晶を含むことがある。

## 【0040】

それぞれの顆粒が、様々な種類の活性成分を含むことがある。好ましい一実施形態においては、しかしながら、本発明の顆粒は、1種の活性成分のみを含む。一実施形態においては、本発明の顆粒は、ビタミンC、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB6又はビタミンB12を含む。通常、本発明の顆粒は、混合物の総重量を基準として1重量%未満の脂溶性活性成分を含み、且つ好ましくは脂溶性活性成分を含まない。

40

## 【0041】

一実施形態においては、本発明の顆粒は、充填剤、バインダー及び少なくとも1種の活性成分を含み、その混合物が、混合物の総重量を基準として少なくとも50重量%の活性成分を含み、及び混合物が、混合物の総重量を基準として少なくとも10重量%の充填剤を含み、及び

50

活性成分の溶融温度が、バインダーの溶融温度よりも高く、及びバインダーの溶融温度が、充填剤の溶融温度よりも低く、及び混合物が、混合物の総重量を基準として5重量%未満の水を含む。

【0042】

本発明の顆粒は、好ましくは水溶性又は水分散性である。これは、水溶性又は水分散性であるバインダーを選択することにより、水溶性又は水分散性である充填剤を選択することにより、及び水溶性及び/又は水分散性の活性成分を選択することにより、実現できる。

【0043】

[発明の方法]

本発明の方法は、連続溶融造粒であり、そして好ましくは連続二軸溶融造粒である。バッチ溶融造粒と連続二軸溶融造粒との違いは、N. Kittikunakornらの「二軸溶融造粒：現在の進行及び課題」International Journal of Pharmaceutics, 588, (2020), 119670の表1に列挙されている。本発明の好ましい一実施形態においては、本明細書に開示される乾燥、粉末混合物は、連続溶融造粒に好適である押出機内に供給される。それにより、容量式粉体末供給装置は、好ましくない。本発明の好ましい一方法においては、本発明の混合物が、本明細書に記載される押出機内に、重量式粉体供給装置を用いて供給される。重量式粉体供給装置は、経時的な粉体特性の変化及びプロセス偏差を考慮しながら、制御された一貫した供給プロセスを実現する。

10

20

【0044】

本発明の方法においては、二軸押出機を使用するのが好ましい。同方向回転スクリューを備える二軸押出機が、特に好ましい。好ましい押出機と同方向回転スクリューは、モジュール式であるので、様々なセットアップで構成することができ、その結果、様々なゾーンが得られる。押出機の入口付近の第1ゾーンの目的は、輸送である。輸送ゾーンは、搬送ゾーンと呼ばれることが多い。1つ以上の混練ゾーンが存在することも可能である。混練ゾーンは、通常は2つの搬送ゾーンの間位置し、好ましくは押出機の出口に成形ゾーンがある。

【0045】

殆どの場合、それぞれのゾーンは異なるスクリューエレメントを有する。搬送ゾーンは、材料を造粒機の出口に向かって輸送する搬送エレメントを有する[N. Kittikunakornらの「二軸溶融造粒：現在の進行及び課題」International Journal of Pharmaceutics, 588, (2020), 119670の節2.1を参照]。混練ゾーンは、混練エレメント、例えば狭い又は広い混練ディスクを有する。通常の成形ゾーンは、過大な顆粒の量を最小限に抑える少なくとも1つのサイズ制御エレメントを有する。例示的なサイズ制御エレメントが、J. Vercauterenらの「Impact of screw configuration on the particle size distribution of granules produced by twin screw granulation」, International Journal of Pharmaceutics 479 (2015) 171 - 180の図1(f)に示されている。これらのサイズ制御エレメントは、押出されたストランドを切断するために使用されるナイフではない。実際に、連続溶融造粒を行う場合には、スパゲッティ状のストランドは押出されない。連続溶融造粒に好適である押出機は、出口にダイを有さない。サイズ制御エレメントは、押出機内のスクリューエレメントである。

30

40

【0046】

加熱溶融押出は、本明細書に記載の連続溶融造粒とは異なる。加熱溶融押出を行う際には、例えば円筒直径を有するストランドは、ダイを通して押出される。ストランドの長さは、制限されない(即ち、無制限であり得る)。分離されたペレットを得るために、加熱溶融押出により取得したストランドを細かく切断する必要がある。取得したペレットは、

50

区別できる一次粒子からなる顆粒ではない。加熱溶融押出を行う場合に、切断ステップは、押出機のダイで直接行う場合も含めて、押出後いかなる時でも行うことができる。ナイフを一体化したダイは、市販されている。

#### 【0047】

上述のことは、本発明の方法には当てはまらない。連続溶融造粒を行う場合には、ストランドは押出されない。その代わりとして、顆粒は、押出機の端部で連続的に量産される。ストランドが生成されないので、ナイフ/切断ステップが不要となり、プロセスが大幅に簡素化される。連続溶融造粒を行う際には、押出機の端部のダイは、不必要である。本発明の好ましい一実施形態においては、本発明の混合物は、ダイを備えず且つナイフ切断装置を備えない二軸押出機内に供給される。

10

#### 【0048】

本発明の方法においては、二軸押出機のスクリュウ構成は、通常、押出機が少なくとも一つの混練ゾーンを有するように選択される。したがって、少なくとも一つの混練ゾーンは、押出機の端部よりも押出機の粉末入口に近いことが好ましい。混練ゾーンは、混練エレメントを有する。前記混練エレメントは、米国特許出願公開第2005/0041521号明細書に開示される混練ディスクであるのが好ましい。混練ディスクは一致していても非一致であってもよく、 $30^{\circ}$  ~  $90^{\circ}$  の食い違い角で配置されるのが好ましい。これは、粉末混合物にかかる応力を制限するので、約 $30^{\circ}$  の食い違い角が好ましい。本発明の文脈においては、「食い違い角」は、米国特許出願公開第2005/0041521号明細書の段落[0007]に説明されるように、直接連続する2枚の混練ディスクの頂点ずれの角度を指す。例としては、「混練ディスクが食い違い角 $30^{\circ}$  で配置される」という表現は、連続混練ディスクの頂点ずれ角度が $30^{\circ}$ であることを意味する。押出機の混練ゾーンに2枚を超える連続混練ディスクが存在する場合がある。米国特許出願公開第2005/0041521号明細書の図2は、5枚の連続混練ディスクを備えた混練ゾーンの側面図であり、混練ディスクは、所定の食い違い角で配置される。

20

#### 【0049】

温度制御は、連続溶融造粒を行う場合には、重要である。本発明の好ましい一方法においては、押出機は、個々に加熱又は冷却できる数個のゾーンを有する。本明細書に開示される混合物を連続的に溶融造粒する場合には、押出機の粉末入口に近い温度ゾーンは、通常加熱される。好適な温度を選択する際には、押出機内の材料が、材料と加熱エレメントとの接触がかなり短くなるように、かなり速く移動することを考慮する必要がある。いくつかの場合においては、したがって、押出機の一部のゾーンの温度を混合物のバインダーの溶融温度よりも高い温度に設定することを推奨する場合もある。

30

#### 【0050】

本発明の好ましい一実施形態においては、押出機の搬送ゾーン及び/又は混練ゾーンは、好ましくは $80$  ~  $180$  の温度まで、より好ましくは $80$  ~  $110$  の温度まで、そして最も好ましくは $90$  ~  $100$  の温度まで加熱される。

#### 【0051】

高温の顆粒を量産することは、好ましくない。高温の顆粒は、依然として比較的柔軟かつ粘着性であることがある。結果として、高温の顆粒は、塊を形成することがある。これは、回避されるべきである。したがって、押出機により量産される前に、押出機内の材料を冷却することは好ましい。本発明の好ましい一実施形態においては、混練ゾーンの後に少なくとも一つのゾーンを、 $60$  未満、好ましくは $40$  未満、そして最も好ましくは $26$  未満の温度まで冷却する。

40

#### 【0052】

##### [実施例]

##### [比較例1(充填剤を含まない)]

実施例1においては、 $90$ 重量%の活性成分と $10$ 重量%のバインダーを含む乾燥混合物を、ダイを備えていない二軸押出機を用いて連続的に溶融造粒(無溶媒)した。実施例1の乾燥混合物は、いかなる充填剤も含まなかった。

50

## 【0053】

活性成分として、実施例1の乾燥混合物は、微細なアスコルビン酸の粉末（DSM（登録商標）Nutritional Products、スイスで入手可能）を含んだ。アスコルビン酸は、実験式 $C_6H_8O_6$ 及び分子量176.13を有する化学的に定義された化合物である。実施例1の活性成分の融点は、約190（分解を伴う）である。

## 【0054】

バインダーとして、実施例1の乾燥混合物は、ポリオール（ソルビトール、Roquette（登録商標）で市販されている）を含んだ。実施例1のバインダーは、約98の溶融温度を有する。

## 【0055】

粉末入口で重量測定によるロスインウェイトフィーダーを用いて、実施例1の乾燥混合物をThermoFisher（登録商標）EuroLab（登録商標）押出機内に供給した。押出機は、長さ対直径（L/D）比が25/1、スクリュウ直径が16mmを有した。押出機の同方向回転スクリュウは、完全にモジュール式であり、様々なセットアップで構成できる。押出機は、個別に加熱又は冷却できるいくつかのゾーンに分割されていた。

10

## 【0056】

実施例1においては、2つの温度スキームを用いて、2つの押出実験を実行した。粉末入口に近い温度ゾーン（ゾーン2、3、及び4）を160（最初の試行）又は185（2回目の試行）の温度まで加熱した。押出機の端部に近いゾーン（ゾーン5及び6）の温度を25に保った。押出機の端部を冷却することにより、バインダーを早期に固化させることができ、押出機から量産される顆粒の粘着を防ぐ。

20

## 【0057】

実施例1においては、押出機は、30°の食い違い角で配置された3つの混練ディスクを有する1つの混練ゾーンを有した（即ち、任意の2つの直接連続する混練ディスク間の頂点の位置ずれの角度は30°になった）。

## 【0058】

実施例1においては、90重量%の濃度で、唯一の賦形剤としてバインダーを用いると、連続溶融造粒によりアスコルビン酸を加工することはできない：多量の微粉が発生し、取得した造粒材料は、流動特性が劣っていたことが、判明されている。

30

## 【0059】

[実施例2（10重量%の充填剤）]

実施例2においては、90°の食い違い角で配置された5つの混練ディスクを有する1つの混練ゾーンを有した押出機を用いて、実施例1の実験を繰り返した。しかしながら、実施例2とは対照的に、第2の賦形剤（即ち、バインダーに加えて）として所定量の充填剤を添加した。活性成分の量をそれに応じて減らした。充填剤として、イヌリンを使用した（Orafiti（登録商標）GR、平均重合度10以上、ドイツ、マンハイム（Mannheim, Germany）のBeneoで入手可能である）。実施例1の充填剤の融点を190~195の範囲で測定した。実施例2の充填剤は、実施例2のバインダーよりも高い溶融温度を有した。

40

## 【0060】

実施例2においては、充填剤の量は、乾燥混合物の総重量を基準として10重量%であった：充填剤のバインダーに対する重量比は、1：1であった。実施例2の乾燥混合物の組成を以下に示す。

## 【0061】

50

【表 1】

成分	量 (wt.-%, 顆粒の総重量を基準とする)
アスコルビン酸 (微細粉末)	80 wt.-%
バインダー (ソルビトール)	10 wt.-%
充填剤 (イヌリン)	10 wt.-%
合計	100 wt.-%

10

## 【0062】

実施例 1 と同様に、2 つの異なる温度スキームを用いて、2 つの押出実験を実施例 2 で実行した。粉末入口に近い温度ゾーン（ゾーン 2、3、及び 4）を 160（最初の試行）又は 185（2 回目の試行）の温度まで加熱した。

## 【0063】

実施例 2 においては、80 重量%の濃度で更なる賦形剤（充填剤、バインダーに加えて）を用いると、連続熔融造粒によりアスコルビン酸を加工することができることが判明されている。しかしながら、多量の微粉が発生し、取得した造粒材料は、流動特性が比較的に劣っていた。

20

## 【0064】

[ 実施例 3（40 重量%の充填剤） ]

実施例 3 においては、30°の食い違い角で配置された 3 つの混練ディスクを有する 1 つの混練ゾーンを有した押出機を用いて、実施例 2 の実験を繰り返した。しかしながら、実施例 2 とは対照的に、充填剤の量を増やした。より詳細には、充填剤の量を 10 重量%から 40 重量%に増やしたが、それに応じて活性成分の量を減らした。

## 【0065】

実施例 3 においては、充填剤のバインダーに対する重量比は、4 : 1 であった。実施例 3 の乾燥混合物の組成を以下に示す。

30

## 【0066】

【表 2】

成分	量 (wt.-%, 顆粒の総重量を基準とする)
アスコルビン酸 (微細粉末)	50 wt.-%
バインダー (ソルビトール)	10 wt.-%
充填剤 (イヌリン)	40 wt.-%
合計	100 wt.-%

40

## 【0067】

実施例 1 及び 2 と同様に、2 つの異なる温度スキームを用いて、2 つの押出実験を実施

50

例 3 で実行した。粉末入口に近い温度ゾーン（ゾーン 2、3、及び 4）を 109（最初の試行）又は 95（2 回目の試行）の温度まで加熱した。

【0068】

109（最初の試行）の温度で、良質の顆粒を得た。109 は、実施例 2 において適用した温度（それぞれ 160 と 185）よりもかなり低い。しかしながら、95（2 回目の試行）の温度では、得られた顆粒の品質は、かなり低下した。

【0069】

[ 実施例 4（20 重量%の充填剤） ]

実施例 4 においては、実施例 3 の実験を繰り返した。しかしながら、充填剤の量を 40 重量%から 20 重量%に減らした。それに応じて活性成分の量を増加した。

10

【0070】

実施例 4 においては、充填剤のバインダーに対する重量比は、2：1であった。実施例 4 の乾燥混合物の組成を以下に示す。

【0071】

【表 3】

成分	量 (wt.-%, 顆粒の総重量を基準とする)
アスコルビン酸 (微細粉末)	70 wt.-%
バインダー (ソルビトール)	10 wt.-%
充填剤 (イヌリン)	20 wt.-%
合計	100 wt.-%

20

【0072】

実施例 4 においては、押出機の粉末入口に近い温度ゾーン（ゾーン 2、3、及び 4）を僅か 94 の温度まで加熱した。この比較的に低い温度にもかかわらず、そして実施例 3 の 2 回目の試行と対照的に、良質の顆粒を得た。プロセスは安定しており、1 時間を超える期間（長時間）にわたって連続的に顆粒を量産した。

30

【0073】

実施例 4 は、どのようにしていかなる切断及び/又は乾燥ステップも必要としないで、驚くほど低温で、高い効力を有する良質の顆粒を連続的に製造できるかを示す。押出機は、定常状態で動作し、その結果として、コスト、エネルギー、及び時間を節約する連続流をもたらす。プロセスは、バッチ処理よりも効率的にプロセスを顧客のニーズに適應することができる。エラーを特定して修正するのが容易であるので、無駄を削減できる及び/又は品質を向上することができる。複雑な下流処理をする必要がない。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2022/081967

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. <b>A23P10/25 A23P30/20</b> ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>A23P</b>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>EPO-Internal, WPI Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<b>X</b>	<b>WO 2006/082499 A1 (NYCOMED PHARMA AS [NO]; BERTELSEN POUL EGON [DK] ET AL.)</b> <b>10 August 2006 (2006-08-10)</b> <b>cited in the application</b>	<b>1-7, 9-25</b>
<b>A</b>	<b>page 21, line 28 - page 22, line 8; claims 1-5, 9, 11-15; examples 2, 3</b> <b>page 14, line 29 - page 15, line 3</b> -----	<b>8</b>
<b>X</b>	<b>US 4 203 997 A (DELLA MURA PASQUALE [DE] ET AL) 20 May 1980 (1980-05-20)</b> <b>cited in the application</b>	<b>1-18, 25</b>
<b>Y</b>	<b>claims 1-6; examples 1, 5-8</b> -----	<b>19-24</b>
<b>Y</b>	<b>WO 2006/122021 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT] ET AL.)</b> <b>16 November 2006 (2006-11-16)</b>	<b>19-24</b>
<b>A</b>	<b>page 10, paragraph 3 - page 11, paragraph 4; claims 1, 3, 10-12</b> -----	<b>1-18, 25</b>
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>2 February 2023</b>	Date of mailing of the international search report <b>13/02/2023</b>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>Gaiser, Markus</b>	

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
**PCT/EP2022/081967**

<b>C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
<b>Category*</b>	<b>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</b>	<b>Relevant to claim No.</b>
<b>A</b>	<p><b>WO 2017/185040 A1 (UNIV MISSISSIPPI [US]; SCHERER TECHNOLOGIES LLC R P [US]) 26 October 2017 (2017-10-26) paragraph [0090] - paragraph [0091]; claims 1,13; figure 1</b></p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<b>1-25</b>

10

20

30

40

**1**

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/EP2022/081967**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
<b>WO 2006082499 A1</b>	<b>10-08-2006</b>	<b>AT 395908 T</b>	<b>15-06-2008</b>		
		<b>CA 2601755 A1</b>	<b>10-08-2006</b>		
		<b>EA 200701650 A1</b>	<b>28-12-2007</b>		
		<b>EP 1845949 A1</b>	<b>24-10-2007</b>		
		<b>ES 2306431 T3</b>	<b>01-11-2008</b>		
		<b>JP 5224820 B2</b>	<b>03-07-2013</b>		
		<b>JP 2008528675 A</b>	<b>31-07-2008</b>		
		<b>US 2009068268 A1</b>	<b>12-03-2009</b>		
		<b>WO 2006082499 A1</b>	<b>10-08-2006</b>		
		-----			
<b>US 4203997 A</b>	<b>20-05-1980</b>	<b>BE 864014 A</b>	<b>16-08-1978</b>		
		<b>CH 633711 A5</b>	<b>31-12-1982</b>		
		<b>DE 2706660 A1</b>	<b>24-08-1978</b>		
		<b>FR 2380777 A1</b>	<b>15-09-1978</b>		
		<b>GB 1564687 A</b>	<b>10-04-1980</b>		
		<b>JP S53101518 A</b>	<b>05-09-1978</b>		
		<b>NL 7801780 A</b>	<b>21-08-1978</b>		
		<b>US 4203997 A</b>	<b>20-05-1980</b>		
		-----			
		<b>WO 2006122021 A1</b>	<b>16-11-2006</b>	<b>AU 2006244213 A1</b>	<b>16-11-2006</b>
<b>AU 2010212296 A1</b>	<b>02-09-2010</b>				
<b>BR PI0608609 A2</b>	<b>19-01-2010</b>				
<b>CA 2607624 A1</b>	<b>16-11-2006</b>				
<b>CN 102552162 A</b>	<b>11-07-2012</b>				
<b>EP 1881819 A1</b>	<b>30-01-2008</b>				
<b>JP 5400377 B2</b>	<b>29-01-2014</b>				
<b>JP 2008540540 A</b>	<b>20-11-2008</b>				
<b>KR 20080007357 A</b>	<b>18-01-2008</b>				
<b>KR 20130135403 A</b>	<b>10-12-2013</b>				
<b>MA 29465 B1</b>	<b>02-05-2008</b>				
<b>NZ 562304 A</b>	<b>25-06-2010</b>				
<b>NZ 585116 A</b>	<b>22-12-2011</b>				
<b>TN SN07415 A1</b>	<b>17-03-2009</b>				
<b>US 2010152299 A1</b>	<b>17-06-2010</b>				
<b>US 2012077879 A1</b>	<b>29-03-2012</b>				
<b>WO 2006122021 A1</b>	<b>16-11-2006</b>				
-----					
<b>WO 2017185040 A1</b>	<b>26-10-2017</b>	<b>AR 108302 A1</b>	<b>08-08-2018</b>		
		<b>EP 3445337 A1</b>	<b>27-02-2019</b>		
		<b>US 2017319486 A1</b>	<b>09-11-2017</b>		
		<b>US 2020345643 A1</b>	<b>05-11-2020</b>		
		<b>WO 2017185040 A1</b>	<b>26-10-2017</b>		
-----					

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 2 3 L 5/00 (2016.01)	A 2 3 L 5/00	D
A 2 3 L 33/125 (2016.01)	A 2 3 L 33/125	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I  
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,  
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,  
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

クシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ディーエスエム ニュートリショナル プロダクツ リミテ  
ッド, パテント デパートメント

(72)発明者 ポルティエ, クリストフ  
スイス連邦, 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ディーエスエム  
ニュートリショナル プロダクツ リミテッド, パテント デパートメント

(72)発明者 ヴァンデヴィヴェール, リーズ  
スイス連邦, 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ディーエスエム  
ニュートリショナル プロダクツ リミテッド, パテント デパートメント

(72)発明者 ヴェルヴァート, クリス  
スイス連邦, 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 5 7 6, ディーエスエム  
ニュートリショナル プロダクツ リミテッド, パテント デパートメント

F ターム (参考) 4B018 LE02 MD23 MD25 MD32 MD33 ME14 MF08  
4B035 LC04 LC06 LE01 LG16 LG19 LG20 LK09 LP21 LP36  
4C076 AA31 BB01 CC24 CC40 DD38 EE30 GG01 GG12  
4C086 AA01 AA02 BA18 MA03 MA05 MA41 MA52 NA20 ZC28