

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6977957号
(P6977957)

(45) 発行日 令和3年12月8日 (2021. 12. 8)

(24) 登録日 令和3年11月15日 (2021. 11. 15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/62	(2006. 01)	A 6 1 K	9/62
A 6 1 K	31/07	(2006. 01)	A 6 1 K	31/07
A 6 1 K	31/122	(2006. 01)	A 6 1 K	31/122
A 6 1 K	31/355	(2006. 01)	A 6 1 K	31/355
A 6 1 K	31/592	(2006. 01)	A 6 1 K	31/592

請求項の数 7 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-541420 (P2019-541420)
 (86) (22) 出願日 平成30年2月16日 (2018. 2. 16)
 (65) 公表番号 特表2020-508291 (P2020-508291A)
 (43) 公表日 令和2年3月19日 (2020. 3. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2018/053855
 (87) 国際公開番号 W02018/149952
 (87) 国際公開日 平成30年8月23日 (2018. 8. 23)
 審査請求日 令和2年10月28日 (2020. 10. 28)
 (31) 優先権主張番号 17156871.0
 (32) 優先日 平成29年2月20日 (2017. 2. 20)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503220392
 ディーエスエム アイピー アセッツ ビー・ブイ・
 DSM IP ASSETS B. V.
 オランダ国, 6411 テーイーヘーレン, ヘット オーバーローン 1
 Het Overloon 1, NL-6411 TE Heerlen, Netherlands
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100162352
 弁理士 酒巻 順一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 被覆粒子を製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被覆粒子を製造する方法であって、
 前記被覆粒子が、

(a) 前記被覆粒子の全重量に対して、40重量%～95重量%のコアであって、

(i) 前記被覆粒子の全重量に対して少なくとも20重量%の少なくとも1種の脂溶性ビタミン、

(ii) 少なくとも1種の乳化剤、及び

(iii) 少なくとも1種の非還元糖

からなるコア；及び

(b) 前記被覆粒子の全重量に対して、5重量%～60重量%のコーティングシステム (前記コア周囲のコーティング層を形成する) であって、

カルナウバろう、カンデリラろう、サトウキビワックス及び(完全)水素化パーム油からなる群から選択される、少なくとも1種のワックス及び/又は少なくとも1種の脂肪を含むコーティングシステム；
 を含み、

トックスプレー装置がコーティングに使用され、

噴霧空気圧1バール及び噴霧空気温度100～120 が方法全体で用いられる、方法

。

【請求項 2】

前記コアが、室温にて前記トックスプレー装置内に導入される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記トックスプレー装置の入口温度が一定温度で維持される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記入口温度が 30 ~ 60 の一定温度で維持される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記コーティングシステムの噴霧速度が一定に維持される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記噴霧速度が 2 g / 分 ~ 8 g / 分である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記被覆粒子が、前記被覆粒子の全重量に対して 50 重量% ~ 90 重量%の前記コア、及び前記被覆粒子の全重量に対して 10 重量% ~ 50 重量%の前記コーティングシステムを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本特許出願は、特定の被覆粒子を製造する方法に関する。これらの被覆粒子は、圧縮錠剤において使用された場合に向上した特性を示す。

20

【0002】

錠剤へとコンパクト化されるために使用される粒子は通常、錠剤に必須の 1 種又は複数種の活性成分（消費者に必要とされる）を含有する。かかる活性成分の例は、ビタミン、カロテノイド、オイル、ミネラル、植物抽出物又は通常使用される他のいずれかの活性成分である。これらの活性成分は最初に、粒子へと配合され、次いで（例えば）圧縮（コンパクト化）錠剤の製造に使用されるか、それらをプレミックスで使用して、次いで更なる配合に使用される（圧縮又はコンパクト化錠剤など）。

【0003】

かかる粒子の使用における主な問題及び欠点は、かかる粒子（錠剤に必須の成分を含む）に圧力（通常 5 kN を超える）をかけた場合に、必須成分の一部が通常、粒子から絞り出され、数日以内に分解し、更なる配合では失われる。活性成分に応じて、この「絞り出し」現象のために、さらに臭い又は変色の問題も生じ得る。このよく知られた作用は、「初期損失」と呼ばれる。最終生成物（例えば、圧縮又はコンパクト化錠剤）において、必須成分の正確な量、例えば所望の量）が存在することを確実にするために、今日では過量の必須成分が通常使用される。しかし、過量は、この問題の理想的な解決策ではない。

30

【0004】

特定の被覆粒子がトックスプレー（top spray）法によって製造された場合に、粒子が優れた特性を有するため、上記のこれらの問題が解決されることが判明した。

【0005】

40

したがって、本発明は、被覆粒子を製造する方法（P）であって、その粒子が、

（a）被覆粒子の全重量に対して、少なくとも 1 種の活性成分を含むコアを 40 重量% ~ 95 重量%；及び

（b）被覆粒子の全重量に対して、少なくとも 1 種のワックス及び / 又は少なくとも 1 種の脂肪を含むコーティングシステム（コア周囲のコーティング層を形成する）を 5 重量% ~ 60 重量%

含み、トックスプレー装置がコーティングに使用されることを特徴とする、方法（P）に関する。

【0006】

得られる被覆粒子は、

50

(a) 被覆粒子の全重量に対して、少なくとも１種の活性成分を含むコアを４０重量％～９５重量％；及び

(b) 被覆粒子の全重量に対して、少なくとも１種のワックス及び／又は少なくとも１種の脂肪を含むコーティングシステム（コア周囲のコーティング層を形成する）を５重量％～６０重量％

含み、その粒子は、そのコーティング層が変形可能であり、且つ厚さが不規則であり、且つ前記変形可能なコーティング層が複数の空胞を含むことを特徴とする。

【０００７】

かかる装置（トップスプレー装置）において、コア（コーティングされるべき）が装置内に導入される（好ましくは、室温で、次いで温められる）。その後、溶融コーティング層コンパウンドがコア上に噴霧される。入口温度は、好ましくは一定温度に（好ましくは約３０～６０）維持される。溶融コーティング層コンパウンドの噴霧速度も、通常一定に維持される（好ましくは、２ｇ／分～８ｇ／分、さらに好ましくは５ｇ／分～６ｇ／分）。方法全体に噴霧空気圧１バール及び噴霧空気温度１００～１２０を用いた。被覆粒子を装置内で室温に冷却し、収集した易流動性被覆粒子をふるいにかける。

10

【０００８】

したがって、本発明は、方法（Ｐ）である方法（Ｐ１）であって、そのコア（コーティングされるべき）が室温の装置内に導入される、方法（Ｐ１）にも関する。

【０００９】

したがって、本発明は、方法（Ｐ）又は（Ｐ１）である方法（Ｐ２）であって、入口温度が一定温度に維持される、方法（Ｐ２）にも関する。

20

【００１０】

したがって、本発明は、方法（Ｐ２）である方法（Ｐ２'）であって、入口温度が３０～６０の一定温度に維持される、方法（Ｐ２'）にも関する。

【００１１】

したがって、本発明は、方法（Ｐ）、（Ｐ１）、（Ｐ２）又は（Ｐ２'）である方法（Ｐ３）であって、溶融コーティング層コンパウンドの噴霧速度が一定に維持される、方法（Ｐ３）にも関する。

【００１２】

したがって、本発明は、方法（Ｐ３）である方法（Ｐ３'）であって、噴霧速度が２ｇ／分～８ｇ／分である、方法（Ｐ３'）にも関する。

30

【００１３】

したがって、本発明は、方法（Ｐ３）である方法（Ｐ３''）であって、噴霧速度が５ｇ／分～６ｇ／分である、方法（Ｐ３''）にも関する。

【００１４】

したがって、本発明は、方法（Ｐ）、（Ｐ１）、（Ｐ２）、（Ｐ２'）、（Ｐ３）、（Ｐ３'）又は（Ｐ３''）である方法（Ｐ４）であって、噴霧空気圧１バール及び噴霧空気温度１００～１２０がその方法全体で用いられる、方法（Ｐ４）にも関する。

【００１５】

文脈における「被覆粒子」という用語は、コーティングシステムによって被覆されるコアを常に意味する。通常、コーティングとは、粒子全体を覆うが、そこにコーティングが存在しない、いくつかの欠陥も有し得る（しかし、８０％を超える粒子表面が被覆される）。本発明の文脈における「コア」という用語は常に、一般に既知であり、且つ使用されている技術（噴霧乾燥、噴霧冷却、噴霧顆粒化、噴霧チリング等）によって製造され、且つ少なくとも１種の活性成分を含有する粒子を意味する。被覆粒子は通常、錠剤がコンパクト化され得るようなサイズの粒子である。被覆粒子の適切なサイズは５０～１０００μm（好ましくは１００～８００μm）であり；そのサイズは、粒子の最も長い寸法の直径によって定義され、一般に既知の方法（光散乱など）によって測定される。本発明による固体粒子のすべての粒径は、Malvern Instruments Ltd., UKの「Mastersizer 3000」を用いてレーザー回折技術によって決定される

40

50

。この粒径を特徴付ける方法についての更なる情報は、例えば“Basic principles of particle size analytics”, Dr. Alan Rawle, Malvern Instruments Limited, Enigma Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestershire, WR14 1XZ, UK及び“Manual of Malvern particle size analyzer”に記載されている。ユーザーマニュアル番号MAN0096, Issue 1.0, Nov. 1994が特に参照される。他に何も言及されていない場合には、本発明による固体粒子の粗い粒子と呼ばれるすべての粒径は、レーザー回折によって決定されるDv90値（体積径、集合の90%がこのポイント未満であり、10%がこのポイントを超える）である。粒径は乾燥状態で、つまり粉末状又は懸濁状で決定され得る。好ましくは、本発明による固体粒子の粒径は、粉末として決定される。

10

【0016】

粒径の分布もまた、本発明の必須の特徴ではない。

【0017】

コアの形状もまた、本発明の必須の特徴ではない。形状は球状又は他のいずれかの形状（形状の混合でも）であり得る。通常且つ好ましくは、コアは球状である。

【0018】

本発明による被覆粒子のコーティングシステムは、少なくとも1種のワックス及び/又は少なくとも1種の脂肪を含む。本発明の文脈におけるワックスは、特徴的にはアルキル長鎖からなる有機化合物である。天然ワックス（植物、動物）は一般に、脂肪酸と長鎖アルコールとのエステルである。合成ワックスは、官能基を欠いた長鎖炭化水素である。

20

【0019】

本発明の実施形態に使用される脂肪は、一般に有機溶媒に可溶性であり、且つ水に非常に不溶性である、幅広い化合物のグループからなる。本発明の文脈における水素化脂肪（又は飽和脂肪）は一般に、グリセロールと脂肪酸とのトリエステルである。脂肪酸は、一方の末端にカルボン酸基を有する、炭素原子と水素原子との鎖である。かかる脂肪は天然又は合成由来であり得る。（ポリ）不飽和脂肪を水素化して、水素化（飽和）脂肪を得ることが可能である。

【0020】

特に適したワックス及び脂肪は、滴点30～85、好ましくは40～70を有する。

30

【0021】

材料の滴点は、標準化された条件下にてその材料が融解し始める温度（ ）である。物質の状態が固体から液体へと変化するまで、材料が加熱される。滴点は、最初の滴（dropping）が材料から放出される時の温度である。滴点（Tropfpunkt）の決定は、DIN ISO 2176標準に記載のように行われる。

【0022】

本発明に適した、ワックス及び脂肪の好ましい例は、モノステアリン酸グリセリン、カルナウバろう、カンデリラろう、ダイズ脂肪、サトウキビワックス、パルミチン酸、ステアリン酸、（完全）水素化綿実油、（完全）水素化パーム油及び（完全）水素化ナタネ油である。これらの化合物は、それ自体で、又は混合物として使用することができる。カルナウバろう、カンデリラろう、サトウキビワックス及び（完全）水素化パーム油が好ましい。

40

【0023】

したがって、本発明は、方法（P）、（P1）、（P2）、（P2'）、（P3）、（P3'）、（P3''）又は（P4）である方法（P5）であって、被覆粒子のコーティングシステムが、30～85、好ましくは40～70の滴点を有する、少なくとも1種のワックス及び/又は少なくとも1種の脂肪を含む、方法（P5）にも関する。

【0024】

50

したがって、本発明は、方法（P）、（P1）、（P2）、（P2'）、（P3）、（P3'）、（P3''）、（P4）又は（P5）である方法（P6）であって、被覆粒子のコーティングシステムが、モノステアリン酸グリセリン、カルナウバろう、カンデリラろう、サトウキビワックス、パルミチン酸、ステアリン酸、（完全）水素化綿実油、（完全）水素化パーム油及び（完全）水素化ナタネ油からなる群から選択される少なくとも1種のワックス及び／又は少なくとも1種の脂肪を含む、方法（P6）にも関する。

【0025】

したがって、本発明は、方法（P6）である方法（P6'）であって、被覆粒子のコーティングシステムが、カルナウバろう、カンデリラろう、サトウキビワックス及び（完全）水素化パーム油からなる群から選択される、少なくとも1種のワックス及び／又は少なくとも1種の脂肪を含む、方法（P6'）に関する。

10

【0026】

本発明の好ましい実施形態において、被覆粒子は、被覆粒子の全重量に対してコアを50重量%～90重量%、被覆粒子の全重量に対してコーティングシステムを10重量%～50重量%；さらに好ましくは、被覆粒子の全重量に対してコアを60重量%～80重量%、被覆粒子の全重量に対してコーティングシステムを20重量%～40重量%含む。

【0027】

したがって、方法（P）、（P1）、（P2）、（P2'）、（P3）、（P3'）、（P3''）、（P4）、（P5）、（P6）又は（P6'）である方法（P7）であって、被覆粒子のコーティングシステムが、被覆粒子の全重量に対してコアを50重量%～90重量%、被覆粒子の全重量に対してコーティングシステムを10重量%～50重量%含む、方法（P7）に関する。

20

【0028】

したがって、方法（P7）である方法（P7'）であって、被覆粒子が、被覆粒子の全重量に対してコアを60重量%～80重量%、被覆粒子の全重量に対してコーティングシステムを20重量%～40重量%含む、方法（P7'）に関する。

【0029】

被覆粒子のコーティングシステムは、本発明に非必須である、更なる成分も含み得る。かかる成分は色素、香味、又は圧縮錠剤において目的を有し得る他のいずれかの成分であり得る。

30

【0030】

被覆粒子のコアは、圧縮錠剤に必要とされる少なくとも1種の活性成分を含む。圧縮錠剤における活性成分の量は様々であり得て、例えば、活性成分の種類、錠剤の用途などの因子に応じて異なり得る。本発明による圧縮錠剤における活性成分の量は、コアにおける少なくとも1種の活性成分の量によって、且つコーティングに対するコアの量、最終的には、圧縮錠剤の製造方法における被覆粒子の量によって影響を受け、コントロールされ得る。

【0031】

その活性成分（又は活性成分の混合物）は、あらゆる種類の活性成分であることができる。その成分は油溶性又は水溶性であることができる。適切な成分は、例えばいずれかのビタミン、多価不飽和脂肪酸（PUFA）、カロテノイド、ミネラル、植物抽出物又は他のいずれかの活性成分である。適切な成分は、ビタミンA、D、E、及びK（並びにその誘導体）などの脂溶性ビタミン；ビタミンB群及びビタミンCなどの水溶性ビタミン；
- カロテン、
- カロテン、8'-アポ-
- カロチナール、8'-アポ-
- カロテン酸エステル、カンタキサンチン、クルクミン、アスタキサンチン、リコピン、ルテイン、ゼアキサンチン及びクロセチンなどのカロテノイドである。

40

【0032】

本発明の文脈における好ましい活性成分は脂溶性ビタミンである。これらは、ビタミンA、D、E、及びK（並びに、これらのビタミンのいずれかの誘導体）である。特に好ましいのは、ビタミンA及び／又はその誘導体である。

50

【 0 0 3 3 】

したがって、本発明は、方法（ P ） 、（ P 1 ） 、（ P 2 ） 、（ P 2 ' ） 、（ P 3 ） 、（ P 3 ' ） 、（ P 3 ' ' ） 、（ P 4 ） 、（ P 5 ） 、（ P 6 ） 、（ P 6 ' ） 、（ P 7 ）又は（ P 7 ' ）である方法（ P 8 ）であって、被覆粒子のコアが、ビタミン、多価不飽和脂肪酸、カロテノイド、ミネラル、及び植物抽出物からなる群から選択される少なくとも1種の活性成分を含む、方法（ P 8 ）に関する。

【 0 0 3 4 】

したがって、本発明は、方法（ P 8 ）である方法（ P 8 ' ）であって、被覆粒子のコアが、ビタミン A 、 D 、 E 、及び K （並びにその誘導体）などの脂溶性ビタミン；ビタミン B 群及びビタミン C などの水溶性ビタミン；及び - カロテン、 - カロテン、 8 ' - アポ - - カロチナール、 8 ' - アポ - - カロテン酸エステル、カンタキサンチン、クルクミン、アスタキサンチン、リコピン、ルテイン、ゼアキサンチン及びクロセチンなどのカロテノイド；からなる群から選択される少なくとも1種の活性成分を含む、方法（ P 8 ' ）に関する。

10

【 0 0 3 5 】

したがって、本発明は、方法（ P 8 ）である方法（ P 8 ' ' ）であって、そのコアが、ビタミン A 、 D 、 E 、及び K （並びに、これらのビタミンのいずれかの誘導体）からなる群から選択される少なくとも1種の活性成分を含む、方法（ P 8 ' ' ）に関する。

【 0 0 3 6 】

したがって、本発明は、方法（ P 8 ）である方法（ P 8 ' ' ' ）であって、そのコアがビタミン A 及び / 又はその誘導体を含む、方法（ P 8 ' ' ' ）に関する。

20

【 0 0 3 7 】

本発明による方法で使用される、被覆粒子のコアにおける活性成分の量は様々であり得る。その量は、コアの全重量に対して、少なくとも1種の活性成分が75重量%までであり得る。通常コアは、コアの全重量に対して少なくとも1種の活性成分を少なくとも0.1重量%含む。その含有量は、使用される活性成分（又は活性成分の混合物）の種類に依存する。その量は、それ以上であることも、それ以下であることも可能である。コアにおける活性成分の量のごく一般的な範囲は、コアの全重量に対して0.1~40重量%である。コアにおける活性成分の量の他のごく一般的な範囲は、コアの全重量に対して0.1~20重量%である。

30

【 0 0 3 8 】

したがって、本発明は、方法（ P ） 、（ P 1 ） 、（ P 2 ） 、（ P 2 ' ） 、（ P 3 ） 、（ P 3 ' ） 、（ P 3 ' ' ） 、（ P 4 ） 、（ P 5 ） 、（ P 6 ） 、（ P 6 ' ） 、（ P 7 ） 、（ P 7 ' ） 、（ P 8 ） 、（ P 8 ' ） 、（ P 8 ' ' ）又は（ P 8 ' ' ' ）である方法（ P 9 ）であって、被覆粒子のコアにおける少なくとも1種の活性成分の量が、コアの全重量に対して75重量%までである、方法（ P 9 ）に関する。

【 0 0 3 9 】

したがって、本発明は、方法（ P ） 、（ P 1 ） 、（ P 2 ） 、（ P 2 ' ） 、（ P 3 ） 、（ P 3 ' ） 、（ P 3 ' ' ） 、（ P 4 ） 、（ P 5 ） 、（ P 6 ） 、（ P 6 ' ） 、（ P 7 ） 、（ P 7 ' ） 、（ P 8 ） 、（ P 8 ' ） 、（ P 8 ' ' ） 、（ P 8 ' ' ' ）又は（ P 9 ）である方法（ P 9 ' ）であって、コアにおける少なくとも1種の活性成分の量が、コアの全重量に対して少なくとも0.1重量%である、方法（ P 9 ' ）に関する。

40

【 0 0 4 0 】

したがって、本発明は、方法（ P ） 、（ P 1 ） 、（ P 2 ） 、（ P 2 ' ） 、（ P 3 ） 、（ P 3 ' ） 、（ P 3 ' ' ） 、（ P 4 ） 、（ P 5 ） 、（ P 6 ） 、（ P 6 ' ） 、（ P 7 ） 、（ P 7 ' ） 、（ P 8 ） 、（ P 8 ' ） 、（ P 8 ' ' ） 、（ P 8 ' ' ' ） 、（ P 9 ）又は（ P 9 ' ）である方法（ P 9 ' ' ）であって、被覆粒子のコアにおける少なくとも1種の活性成分の量が、コアの全重量に対して0.1重量%~40重量%である、方法（ P 9 ' ' ）に関する。

【 0 0 4 1 】

50

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ') 又は (P 9 ' ') である方法 (P 9 ' ' ') であって、被覆粒子のコアにおける少なくとも 1 種の活性成分の量が、コアの全重量に対して 0 . 1 重量 % ~ 2 0 重量 % である、方法 (P 9 ' ' ') に関する。

【 0 0 4 2 】

本発明による方法で使用される被覆粒子のコアは、活性成分を含む粒子の製造 (噴霧乾燥、噴霧冷却、噴霧チリング等による) に使用される他の成分を含み得る。

【 0 0 4 3 】

本発明の文脈における「コア」という用語は常に、一般に既知であり、且つ使用されている技術 (噴霧乾燥、噴霧冷却、噴霧チリング等) によって製造され、且つ上記で定義される少なくとも 1 種の活性成分を含有する粒子を意味する。

【 0 0 4 4 】

本発明による被覆粒子の好ましいコアは、

(i) コアの全重量に対して、少なくとも 1 種の脂溶性ビタミンを少なくとも 2 0 重量 %、

(i i) 少なくとも 1 種の乳化剤、及び

(i i i) 少なくとも 1 種の非還元糖

を含むコアである。

【 0 0 4 5 】

これら 3 種の成分のみでコアを製造し、使用することも可能である。

【 0 0 4 6 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ') 又は (P 9 ' ' ') である方法 (P 1 0) であって、そのコアが、

(i) 固体粒子の全重量に対して、少なくとも 1 種の脂溶性ビタミンを少なくとも 2 0 重量 % (w t %)、

(i i) 少なくとも 1 種の乳化剤、及び

(i i i) 少なくとも 1 種の非還元糖

を含む、方法 (P 1 0) に関する。

【 0 0 4 7 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ') 又は (P 9 ' ' ') である方法 (P 1 0 ') であって、そのコアが、

(i) 固体粒子の全重量に対して、少なくとも 1 種の脂溶性ビタミンを少なくとも 2 0 重量 % (w t %)、

(i i) 少なくとも 1 種の乳化剤、及び

(i i i) 少なくとも 1 種の非還元糖

からなる、方法 (P 1 0 ') に関する。

【 0 0 4 8 】

好ましい非還元糖は、非還元二糖；さらに好ましくは、スクロース及び / 又はトレハロースであり、最も好ましくはトレハロースである。

【 0 0 4 9 】

スクロースは、式 $C_{12}H_{22}O_{11}$ を有する単糖グルコース及びフルクトースの二糖コンビネーションである。それは、多くの供給業者から市販されている。

【 0 0 5 0 】

スクロースは、ヒトが使用するために、ショ糖又はテンサイ糖から抽出且つ精製される

10

20

30

40

50

場合が多い。

【 0 0 5 1 】

ミコース又はトレマコースとしても知られるトレハコースは、2つの - グルコース単位間の , - 1 , 1 - グルコシド結合によって形成される天然 結合二糖である。トレハコースがトウモロコシでんぷんから誘導される工業方法がある。トレハコース生合成の既知の生物学的経路がある。

【 0 0 5 2 】

トレハコースは様々な供給業者から市販されている。

【 0 0 5 3 】

コアにおける非還元糖の量は、コアの全重量に対して5 ~ 55重量% (w t %) である。コアの全重量に対して、好ましくは10 ~ 50重量% ; さらに好ましくは、コアの全重量に対して15 ~ 45重量%である。

10

【 0 0 5 4 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 10)又は(P 10 ')である方法 (P 11) であって、コアが、少なくとも1種の非還元糖 (好ましくはスクロース及び / 又はトレハコース、さらに好ましくはトレハコース) を、コアの全重量に対して5 ~ 55重量%含む、方法 (P 11) に関する。

20

【 0 0 5 5 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 10)、(P 10 ')又は(P 11)である方法 (P 12) であって、コアが、少なくとも1種の非還元糖 (好ましくはスクロース及び / 又はトレハコース、さらに好ましくはトレハコース) を、コアの全重量に対して10 ~ 50重量%含む、方法 (P 12) に関する。

【 0 0 5 6 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 10)、(P 10 ')、(P 11)又は(P 12)である方法 (P 13) であって、コアが、少なくとも1種の非還元糖 (好ましくはスクロース及び / 又はトレハコース、さらに好ましくはトレハコース) を、コアの全重量に対して15 ~ 45重量%含む、方法 (P 13) に関する。

30

【 0 0 5 7 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 10)、(P 10 ')、(P 11)、(P 12)又は(P 13)である方法 (P 14) であって、コアが、脂溶性ビタミンを、コアの全重量に対して20 ~ 75重量%含む、方法 (P 14) に関する。

40

【 0 0 5 8 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 10)、(P 10 ')、(P 11)、(P 12)、(P 13)又は(P 14)である方法 (P 15) であって、コアが、脂溶性ビタミンを、コアの全重量に対して25 ~ 70重量%含む、方法 (P 15) に関する。

50

【 0 0 5 9 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 1 0)、(P 1 0 ')、(P 1 1)、(P 1 2)、(P 1 3)、(P 1 4)又は(P 1 5)である方法 (P 1 6)であって、コア、少なくとも1種の乳化剤が、修飾 (食品) デンプン、アスコルビン酸パルミテート、ペクチン、アルジネート、カラゲナン、ファースセララン、デキストリン誘導体、セルロース及びセルロース誘導体 (例えば、酢酸セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、リグノスルホネート、多糖ゴム (アカシアゴム (= アラビアゴム)、修飾アカシアゴム、T I C ゴム、アマニゴム、ガッチゴム、タマリンドゴム及びアラビノガラクタンなど)、ゼラチン (ウシ、魚、ブタ、家禽)、植物タンパク質 (例えばエンドウ豆、ダイズ、トウゴマ、綿、ジャガイモ、サツマイモ、マニオク、ナタネ、ヒマワリ、ゴマ、アマニ、ペニバナ、レンズマメ、ナッツ、コムギ、米、トウモロコシ、オオムギ、ライ麦、カラスムギ、ルピナス及びモロコシ)、動物性タンパク質、例えば牛乳又は乳清タンパク質、レシチン、脂肪酸のポリグリセロールエステル、脂肪酸のモノグリセリド、脂肪酸のジグリセリド、ソルビタンエステル、及び糖エステル (並びにその誘導体) からなる群から選択される、方法 (P 1 6) に関する。

10

【 0 0 6 0 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 1 0)、(P 1 0 ')、(P 1 1)、(P 1 2)、(P 1 3)、(P 1 4)又は(P 1 5)である方法 (P 1 6 ')であって、コア、少なくとも1種の乳化剤が、動物由来の乳化剤ではない、方法 (P 1 6 ') に関する。

20

【 0 0 6 1 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 1 0)、(P 1 0 ')、(P 1 1)、(P 1 2)、(P 1 3)、(P 1 4)又は(P 1 5)である方法 (P 1 6 ' ')であって、コア、少なくとも1種の乳化剤が、修飾 (食品) デンプン、多糖ガム及び植物タンパク質からなる群から選択される、方法 (P 1 6 ' ') に関する。

30

【 0 0 6 2 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 1 0)、(P 1 0 ')、(P 1 1)、(P 1 2)、(P 1 3)、(P 1 4)、(P 1 5)、(P 1 6)、(P 1 6 ')又は(P 1 6 ' ')である方法 (P 1 7)であって、コアにおける乳化剤の量が、コアの全重量に対して20 ~ 70重量%である、方法 (P 1 7) に関する。

40

【 0 0 6 3 】

したがって、本発明は、方法 (P)、(P 1)、(P 2)、(P 2 ')、(P 3)、(P 3 ')、(P 3 ' ')、(P 4)、(P 5)、(P 6)、(P 6 ')、(P 7)、(P 7 ')、(P 8)、(P 8 ')、(P 8 ' ')、(P 8 ' ' ')、(P 9)、(P 9 ')、(P 9 ' ')、(P 9 ' ' ')、(P 1 0)、(P 1 0 ')、(P 1 1)、(P 1 2)、(P 1 3)、(P 1 4)、(P 1 5)、(P 1 6)、(P 1 6 ')又は(P 1 6 ' ')である方法 (P 1 7 ')であって、コアにおける乳化剤の量が、コアの全重量に対して25 ~ 65重量%である、方法 (P 1 7 ') に関する。

【 0 0 6 4 】

50

したがって、本発明は、方法(P)、(P1)、(P2)、(P2')、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)又は(P17')である方法(P18)であって、コアが、少なくとも1種の助剤を、コアに対して15重量%まで含む、方法(P18)に関する。

【0065】

したがって、本発明は、方法(P18)である方法(P18')であって、助剤が、酸化防止剤(アスコルビン酸又はその塩、トコフェロール(合成又は天然)など)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、t-ブチルヒドロキシキノリン、エトキシキン及び/又は脂肪酸のアスコルビン酸エステル);安定剤(キサントガム、ジェランガムとしてのゲル形成剤など);湿潤剤(グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコールなど);色素;芳香;充填剤及び緩衝剤からなる群から選択される、方法(P18')にも関する。

【0066】

1つの被覆粒子と1つのコアのすべてのパーセンテージは常に、合計すると100%となる。

【0067】

本発明の必須の特徴は、コーティング(コーティング層)の不規則性である。これは、コアのコーティングがどこでも(コア全体にわたってすべて)同じ厚さではないことを意味する。厚さは、0(コーティングなし)から200マイクロメートル(μm)までであり得る。通常、厚さは0~100マイクロメートルである。例えば、光学又は電子顕微鏡を使用して、厚さを測定することができる。開示される優れた特性を有する被覆粒子を得るために、コーティング層は通常、コアの表面の少なくとも80%をカバーする。

【0068】

したがって、本発明は、方法(P)、(P1)、(P2)、(P2')、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)、(P17')、(P18)又は(P18')である方法(P19)であって、得られる被覆粒子のコーティング層の厚さが0~200 μm である、方法(P19)にも関する。

【0069】

本発明の必須の特徴は、前記変形可能なコーティング層が、複数の空胞を含むことである。これによって通常、特定の範囲の粗さが得られる。これらの空胞は通常、サイズが異なる。それらは、1nm~200 μm であり得る。サイズは、空胞の最も長い寸法によって決定される(且つ、コーティング層の厚さと同じ方法で測定される)。

【0070】

したがって、本発明は、方法(P)、(P1)、(P2)、(P2')、(P3)、(P3')、(P3'')、(P4)、(P5)、(P6)、(P6')、(P7)、(P7')、(P8)、(P8')、(P8'')、(P8''')、(P9)、(P9')、(P9'')、(P9''')、(P10)、(P10')、(P11)、(P12)、(P13)、(P14)、(P15)、(P16)、(P16')、(P16'')、(P17)、(P17')、(P18)、(P18')又は(P19)のうちの1つによって製造される、被覆粒子(CP)であって、コーティング層の空胞が1nm~200 μm である、被覆粒子(CP)にも関する。

【0071】

コーティング層は、コーティングがコアの80%を依然としてカバーする、非常に多くの空胞を含み得る。

【0072】

上記のようにコーティングする前に、上述の方法のいずれかによって得られた粒子は、錠剤へと圧縮（コンパクト化）した場合に初期損失が少なくなる。「圧縮」及び「コンパクト化」という用語（並びにその動詞「圧縮する」及び「コンパクト化する」）は本発明の文脈において同じ意味である。

【0073】

圧縮錠剤を製造するために、5～40kNの圧力が通常かけられる。

【0074】

したがって、本発明は、圧縮錠剤を製造する方法（A）であって、方法（P）、（P1）、（P2）、（P2'）、（P3）、（P3'）、（P3''）、（P4）、（P5）、（P6）、（P6'）、（P7）、（P7'）、（P8）、（P8'）、（P8''）、（P8'''）、（P9）、（P9'）、（P9''）、（P9'''）、（P10）、（P10'）、（P11）、（P12）、（P13）、（P14）、（P15）、（P16）、（P16'）、（P16''）、（P17）、（P17'）、（P18）、（P18'）又は（P19）のうちの1つによって製造される被覆粒子（CP）が、少なくとも5kN（好ましくは5～40kN）の圧力で圧縮される、方法（A）に関する。

【0075】

圧縮錠剤のサイズは、錠剤の用途に応じて異なり、依存し得る。通常、それらは、数ミリメートルのサイズである。また、圧縮錠剤の形状は様々であり得る（球形、卵形など）。圧縮錠剤のサイズ及び形状は本発明の必須の特徴ではない。圧縮錠剤は更なるコーティングも有し得る。これらは非必須の特徴である。

【0076】

更なる成分、賦形剤及び/又は助剤を添加して、圧縮錠剤を製造することも可能である。これらは、錠剤の圧縮に使用される通常の化合物である。かかる化合物（賦形剤）は、例えば充填剤（微結晶性セルロースなど）、酸性度制御因子（リン酸カルシウムなど）、付着防止剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、色素、香味、甘味料等である。本発明による方法におけるこれらの化合物の量は様々であり得て、製造される圧縮錠剤及び使用される被覆粒子に応じて異なり得る。錠剤にいずれかの種類の活性成分を添加することも可能である。これらの成分の通常の量は、圧縮錠剤の全重量に対して99.9重量%までである。

【0077】

したがって、本発明は、方法（A）である方法（B）であって、圧縮錠剤の全重量に対して、方法（P）、（P1）、（P2）、（P2'）、（P3）、（P3'）、（P3''）、（P4）、（P5）、（P6）、（P6'）、（P7）、（P7'）、（P8）、（P8'）、（P8''）、（P8'''）、（P9）、（P9'）、（P9''）、（P9'''）、（P10）、（P10'）、（P11）、（P12）、（P13）、（P14）、（P15）、（P16）、（P16'）、（P16''）、（P17）、（P17'）、（P18）、（P18'）又は（P19）のうちの1つによって製造される被覆粒子（CP）0.1～40重量%及び圧縮錠剤の全重量に対して少なくとも更なる成分、賦形剤及び/又は助剤60～99.9重量%が使用される、方法（B）に関する。

【0078】

そのパーセンテージは合計100%となる。

【0079】

したがって、本発明は、方法（B）である方法（B'）であって、圧縮錠剤の全重量に対して、被覆粒子0.5～30重量%、及び圧縮錠剤の全重量に対して、充填剤（微結晶性セルロース）、酸性度制御因子（リン酸カルシウムなど）、付着防止剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、色素、香味、及び甘味料からなる群から選択される、少なくとも更なる成分、賦形剤及び/又は助剤70～99.5重量%が使用される、方法（B'）に關

10

20

30

40

50

する。

【0080】

上述のように、本発明の実施形態の主な利点は、（錠剤へと）圧縮した場合に本発明による被覆粒子の初期損失が、先行技術の粒子と比べて著しく少ないことである。

【0081】

錠剤の製造に使用される圧力は通常、5～40kNである。錠剤は、一般に知られており、使用されている錠剤プレス装置によって製造することができる。

【0082】

さらに、本発明は、本発明による方法によって得られる圧縮錠剤に関する。

【0083】

本発明は、

（i）被覆粒子の全重量に対して、少なくとも1種の活性成分を含むコアを40～95重量％、被覆粒子の全重量に対して、コーティングシステムを5重量％～60重量％含む被覆粒子（CP）であって、前記コーティングシステムが少なくとも1種のワックス及び／又は少なくとも1種の脂肪を含む被覆粒子（CP）を、圧縮錠剤の全重量に対して0.1～40重量％；及び

（ii）充填剤（微結晶性セルロース）、酸性度制御因子（リン酸カルシウムなど）、付着防止剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、色素、香味、及び甘味料からなる群から選択される少なくとも1種の更なる成分、賦形剤及び／又は助剤を、圧縮錠剤の全重量に対して60～99.9重量％

含む、圧縮錠剤（CT）にも関する。

【0084】

本発明による方法で使用される被覆粒子に関して上記で定義されるすべての優先（*preference*）も、本明細書で定義される圧縮錠剤に関する。

【0085】

本発明は、

（i）ビタミンA及び／又はその誘導体を含むコアを、被覆粒子の全重量に対して40重量％～95重量％、カルナウバろう、カンデリラろう、サトウキビワックス及び／又は（完全）水素化パーム油からなるコーティングシステムを、被覆粒子の全重量に対して5重量％～60重量％含む被覆粒子（CP）を、圧縮錠剤の全重量に対して0.1～40重量％；及び

（ii）充填剤（微結晶性セルロース）、酸性度制御因子（リン酸カルシウムなど）、付着防止剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、色素、香味、及び甘味料からなる群から選択される少なくとも1種の更なる成分、賦形剤及び／又は助剤を、圧縮錠剤の全重量に対して60～99.9重量％

含む圧縮錠剤（CT1）にも関する。

【0086】

そのパーセンテージは合計100％となる。

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】被覆粒子の略図（断面）を示す。

【0088】

本発明は以下の実施例によって例証される。すべての温度は で示され、すべての部及びパーセンテージは重量に対するものである。

【0089】

[実施例]

[実施例1]

トップスプレーのセットアップを用いたGEA-Niro-AEROMATICMP1流動床コーティングで、粒径分布150µm～600µmを有する、ビタミンAアセテートを含む粒子約1250gを被覆した。パーム油FH約536.0gを融解した。室

10

20

30

40

50

温の反応器内にコアを導入し、42℃で温めた。次いで、噴霧速度5g/分～6g/分でコア上に融解パーム油F Hを噴霧することによって、方法を開始した。噴霧空気圧1バール及び噴霧空気温度100～120℃を方法全体に用いた。入口温度を40℃で一定に維持し、生成物の温度をモニターした。生成物を反応器内で室温に冷却した。回収された易流動性生成物をふるいにかけて、3つの主なフラクションに単離した。

回収された生成物の合計1640g

500μm未満の収率：98.6%

【0090】

【表1】

10

ふるい特性	生成物の 量[%]
<160 μm	<0.1
160-500μm	98.6
>500μm	1.4
合計	100.0

20

【図1】

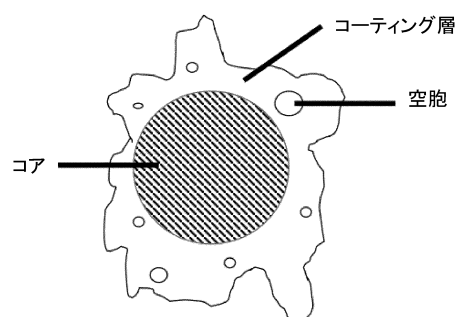


図1: 被覆粒子の略図(断面)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/593	(2006.01)	A 6 1 K	31/593	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 2
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 9
			A 6 1 K	9/20	

- (72)発明者 アクカール, ジハーン
 スイス, 4303 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 576, ケアオブ 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 フンダ, エルガー
 スイス, 4303 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 576, ケアオブ 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 シュヴァイケルト, ロニ
 スイス, 4303 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 576, ケアオブ 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 アーバン, カイ
 スイス, 4303 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 576, ケアオブ 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 ヴィドーニ, オリヴィア, ブリジット
 スイス, 4303 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 576, ケアオブ 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 ツェディ, アーンスト
 スイス, 4303 カイザーアウークシュト, ヴルミスヴェク 576, ケアオブ 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

審査官 藤代 亮

- (56)参考文献 特開平03-047041(JP,A)
 米国特許第05891476(US,A)
 特表2012-521757(JP,A)
 国際公開第1993/025302(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

・IPC
 A 6 1 K 9 / 6 2
 A 6 1 K 3 1 / 0 7
 A 6 1 K 3 1 / 1 2 2
 A 6 1 K 3 1 / 3 5 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 9 2
 A 6 1 K 3 1 / 5 9 3
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 K 4 7 / 1 2
 A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 K	4 7 / 2 6
A 6 1 K	4 7 / 4 4
A 6 1 P	3 / 0 2
A 6 1 K	9 / 2 0