

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-519798

(P2021-519798A)

(43) 公表日 令和3年8月12日 (2021.8.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/68 (2006.01)	A 6 1 K 9/68	4 B 0 1 8
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 2 0 6
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-553655 (P2020-553655)
 (86) (22) 出願日 平成31年4月10日 (2019.4.10)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年11月30日 (2020.11.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2019/059005
 (87) 国際公開番号 W02019/197432
 (87) 国際公開日 令和1年10月17日 (2019.10.17)
 (31) 優先権主張番号 18166672.8
 (32) 優先日 平成30年4月10日 (2018.4.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503220392
 ディーエスエム アイビー アセット 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】 弾性食感を有する多粒子固体剤形

(57) 【要約】

本発明は、弾性食感を有し、且つ食用マトリックス (3) に埋め込まれるコア (2a) 及びシェル (2b) を有する複数のマイクロカプセル (2) を含有する多粒子固体剤形 (1) に関する。マイクロカプセル (2) は、医薬品及び／又は微量栄養素であり得る活性成分を含有する。本発明の多粒子固体剤形は、水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物が流し込み成形される方法によって得ることができる。デンプン粒子は、流し込み成形後にのみ膨潤又は溶解する。

【選択図】 なし

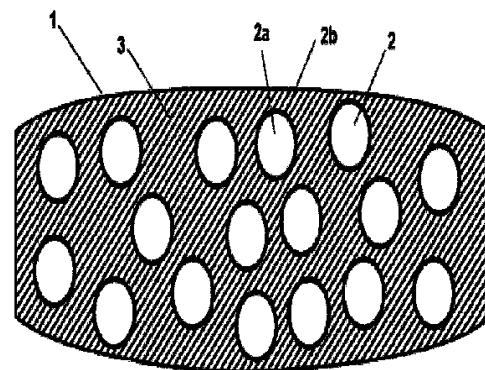


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

弾性食感を有する多粒子固体剤形を製造する方法であって、
水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物は、流し込み成形され、
前記混合物は、前記混合物の全重量に基づいて少なくとも 5 重量%の、300 を超える
重合度を有する少なくとも 1 種のデンプンを含む、方法において、

前記マイクロカプセルは、少なくとも 1 種の医薬品及び／又は少なくとも 1 種の微量栄養素を封入することを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記混合物は、流し込み成形中、60 Pa・s 未満の動的粘度を有し、及び／又は前記
混合物の前記粘度は、その調製から 2 時間後の前記混合物の前記粘度を、その調製から 6
時間後のその前記粘度と比較した場合、冷却なし及び加熱なしで少なくとも 100 % だけ
増加する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記混合物は、前記混合物の全重量に基づいて 10 重量%～40 重量%の粒状デンプン
、好ましくは 15 重量%～35 重量%の粒状デンプン、最も好ましくは 20 重量%～25
重量%の粒状デンプンを含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記混合物は、第 1 マイクロカプセルの凝集塊を含み、それぞれの個々の第 1 マイクロ
カプセルは、第 1 シェルを有し、及び前記凝集塊は、外部シェルによって封入される、請
求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 シェル及び／又は前記外部シェルは、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム
、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はそ
の混合物を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記マイクロカプセルは、疎水性液体を封入し、前記液体は、好ましくは、少なくとも
1 種の多価不飽和脂肪酸を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記微量栄養素は、多価不飽和脂肪酸であり、前記多価不飽和脂肪酸は、遊離脂肪酸、
塩、エステル、モノアシルグリセロール (MAG)、ジアシルグリセロール (DAG)、
トリアシルグリセロール (TAG)、リン脂質 (PL) 又はその混合物の形態である、請
求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記多価不飽和脂肪酸は、オメガ-3 脂肪酸、オメガ-3 脂肪酸のエステル、オメガ-
6 脂肪酸、オメガ-6 脂肪酸のエステル又はその混合物である、請求項 6 又は 7 に記載の
方法。

【請求項 9】

少なくとも 100 個のマイクロカプセルを含む流し込み成形多粒子固体剤形であって、
1 g～6 g の重量を有し、且つ／又は少なくとも 10 mg の少なくとも 1 種の多価不飽和
脂肪酸を含む流し込み成形多粒子固体剤形。

【請求項 10】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法によって得られ、且つ／又は好ましくは前記
多粒子固体剤形の全重量に基づいて 5 重量%未満の水を含む、請求項 9 に記載の流し込み
成形多粒子固体剤形。

【請求項 11】

2 g～5 g、好ましくは 3 g～4 g の重量を有し、且つ／又は少なくとも 20 mg、好
ましくは少なくとも 30 mg の少なくとも 1 種の多価不飽和脂肪酸を含む、請求項 9 又は
10 に記載の流し込み成形多粒子固体剤形。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

錠剤の形状を有さず、且つ好ましくは円錐形、球形、円柱形又はピラミッド形の形状を有する、請求項 9～11 のいずれか一項に記載の流し込み成形多粒子固体剤形。

【請求項 13】

少なくとも 100 個のマイクロカプセルを含む多粒子固体剤形を流し込み成形するためのモーグルラインの使用。

【請求項 14】

前記多粒子固体剤形は、請求項 9～12 のいずれか一項に記載の流し込み成形多粒子固体剤形である、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

請求項 9～12 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の多粒子固体剤形を含むパッケージであって、前記多粒子固体剤形は、円錐形の形状を有する、パッケージ。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[技術分野]

本発明は、経口投与のための多粒子固体剤形の製造に関する。

【0002】

多粒子固体剤形は、通例の賦形剤及び添加剤と共にペレットを圧縮して錠剤を製造することによって製造される。前記ペレットは、活性成分を含有する。ペレットは、活性成分の放出を制御するために機能性コーティングも有し得る。

20

【0003】

[発明の背景]

国際公開第 2013/092589 号パンフレットは、経口投与のための多単位ペレット錠剤を開示している。国際公開第 2013/092589 号パンフレットの 4 頁では、ペレットの圧縮に関する問題が考察されている。

【0004】

米国特許出願公開第 2010/247647 号明細書のパラグラフ [0006] に記載のように、ペレットの圧縮は、ペレットの機能性コーティングが損傷を受けるというリスクを伴い、その結果、患者にとってかなりのリスクが生じる。

【0005】

30

一般的な錠剤プレスは、およそ 75 kN/cm^2 の圧力を受ける。これまでのところ、このように高い圧力がかけられた場合、ペレットの損傷を防ぐか又は破損を避ける解決策はない。

【0006】

マイクロカプセルは、ペレットよりも小さい。しかしながら、通例の賦形剤及び添加剤と共にマイクロカプセルを圧縮して、経口摂取のための多粒子固体剤形を得た場合、同様の問題が起こる。

【0007】

国際公開第 2009/010305 号パンフレットは、親油性健康成分の配合物を錠剤にプレスした場合の押出し成形損失の低減に関し、前記親油性健康成分は、修飾デンプンによって封入されている。

40

【0008】

このように、多粒子固体剤形を製造するための改善された方法が必要とされている。

【0009】

[発明の概要]

マイクロカプセルは、蜜ろう、デンプン、ゼラチン、親水コロイド又はポリアクリル酸などのシェル材料の薄いコーティング内の固体の小粒子又は液体の液滴として定義される。これらは、例えば、酸化に対して保護するため、且つ/又は酵素、香味、栄養素及び薬物などの活性成分の放出速度を制御するために使用される。

【0010】

50

本発明によって解決される問題は、マイクロカプセルのシェル内の亀裂、穴等を回避することである。かかる損傷は、通常、マイクロカプセル及び通例の賦形剤を含む混合物が圧縮されて、多粒子固体剤形が製造されるときに生じる。

【0011】

マイクロカプセルのシェル内の亀裂は、前記シェルによって封入された活性成分の漏れを生じ得る。したがって、本発明によって解決される他の問題は、多粒子固体剤形を製造する際に活性成分の漏出を防ぐことである。

【0012】

一部の活性成分は、味が悪い又は異臭がある。かかる活性成分の漏出により、固体剤形は、使用不可能となる。したがって、本発明によって解決される他の問題は、多粒子固体剤形を製造する際に欠陥品の数を少なくすることである。

10

【0013】

さらに、異臭を有する固体剤形に関して、患者のコンプライアンスは低い。したがって、本発明によって解決される他の問題は、異臭を有するか又は酸化すると臭くなる活性成分を含む多粒子固体剤形に関する患者のコンプライアンスを高めることである。

【0014】

意外なことに、多粒子固体剤形は、水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物を流し込み成形することによって製造することができる。一般に、前記粒状デンプンは、水と接触した場合にゆっくりと臭いを発する。粒状デンプンは、ゆっくりと臭いを発するため、マイクロカプセルを含む混合物は、流し込み前及び中に低い粘度を有する。しかしながら、流し込み後、粘度は、大きく増加し、その結果、以前には液体であったものは、弾性食感を有する固体剤形に変わる（遅くとも乾燥後）。

20

【0015】

非粒状デンプンは、急速に臭いを発する。結果として、非粒状デンプンを含む混合物は、最初から高い粘度を有する。高粘性混合物の流し込み成形は、かかる混合物が十分に流動しないため、不可能である。

【0016】

本発明の製造プロセス中、錠剤プレスは、使用されず、したがって上記の問題（ペレット、マイクロカプセルのシェル又はコーティングの亀裂又は穴等）が起こらない。

【0017】

本発明は、弾性食感を有する多粒子固体剤形を製造する方法であって、水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物は、流し込み成形される、方法において、前記マイクロカプセルは、少なくとも1種の医薬品及び／又は少なくとも1種の微量栄養素を封入することを特徴とする方法に関する。好ましい微量栄養素は、ドコサヘキサエン酸（DHA）である。

30

【0018】

本発明は、流し込み成形によって得られる多粒子固体剤形であって、少なくとも100個のマイクロカプセルを含む多粒子固体剤形にも関する。

【0019】

[発明の詳細な説明]

40

本発明の多粒子固体剤形は、好ましくは、100℃未満、より好ましくは90℃未満、最も好ましくは85℃未満の温度で指定の混合物を流し込み成形することによって得られる。錠剤プレスは、使用されない。

【0020】

したがって、本発明の多粒子固体剤形は、「流し込み成形」多粒子固体剤形と呼ばれる。

【0021】

好ましくは自動化されたモーグルラインが流し込み成形に使用され得る。これまで、モーグルラインは、菓子製品の流し込み成形のみに使用されてきた。モーグルラインの既知の供給業者は、MILTSAM (Miltenberg & Samton, Inc., ウィ

50

ルトン (W i l t o n) , コネチカット (C o n n e c t i c u t) 0 6 8 9 7 , U S A) である。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】食用マトリックス(3)に埋め込まれるコア(2a)及びシェル(2b)を有する複数のマイクロカプセル(2)を含有する多粒子固体剤形(1)を概略的に図示する。通常、食用マトリックス(3)は、膨潤及び／又は溶解デンプン粒子を含む。医薬品及び／又は微量栄養素を封入するマイクロカプセルは、コア(2a)内に医薬品及び／又は微量栄養素を含む。本発明の一部の実施形態において、コア(2a)は、2種以上の異なる医薬品及び／又は2種以上の異なる微量栄養素を含む。

10

【0023】

本発明の多粒子固体剤形は、マイクロカプセルを含む水性混合物を流し込み成形することによって得られる。本発明に関連して、細胞(細菌細胞など)及びウイルスは、「マイクロカプセル」という用語によって包含されない。

【0024】

本発明に関連して、「固体剤形」という用語は、経口投与されるか又は食べることができる剤形に限定される。これは、錠剤と同様に、全体として飲み込むことができる小さい剤形を含む。しかしながら、大きすぎて咀嚼なしで飲み込めない剤形も含まれる。剤形のサイズは、食用マトリックスに埋め込まれるマイクロカプセルのサイズ及び性質に適応させる必要があることが当業者によって理解される。機能性コーティングを有するマイクロカプセルを使用した場合、咀嚼によって機能性コーティングが損傷を受け得るため、剤形を咀嚼すべきではない。かかる場合、剤形は、咀嚼なしで飲み込むのに十分に小さくなければならない。好ましくは、本発明の固体剤形は、少なくとも1mg、より好ましくは少なくとも100mg、最も好ましくは少なくとも1gの重量を有する。

20

【0025】

本発明に関連して、「機能性コーティング」という用語は、活性成分が制御放出又は徐放様式で放出されるようにマイクロカプセル(2)のシェル(2b)を覆う層を意味する。本発明によるマイクロカプセルは、好ましくは、機能性コーティングを有さない。

【0026】

本発明による多粒子固体剤形は、欧州特許第2015642B1号明細書及び欧州特許第2410865B1号明細書に記載の方法を用いて製造することができる。前記特許では、マイクロカプセルを含む組成物は、開示されておらず；それらは、菓子物品に関する。欧州特許第2015642B1号明細書及び欧州特許第2410865B1号明細書に開示のデンプン粒子のいずれかを本発明に関連して使用することができる。

30

【0027】

本発明の好ましい実施形態において、欧州特許第2410865B1号明細書(パラグラフ[0039]～[0045]を参照されたい)に記載の方法と同様の流し込み成形方法が使用される。

【0028】

本発明に従い、水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物が流し込み成形される。混合物の粘度が高すぎる場合、流し込み成形は、不可能である。したがって、流し込み成形中、本発明の混合物は、60Pa・s未満、好ましくは50Pa・s未満、最も好ましくは40Pa・s未満の動的粘度を有する。

40

【0029】

本発明に関連して、「動的粘度」は、欧州特許第2410865B1号明細書のパラグラフ[0093]に説明されるように測定される。

【0030】

本発明のデンプン粒子は、水性混合物中で膨潤又は溶解する。したがって、混合物の動的粘度は、時間が経つにつれて増加する。本発明の一実施形態において、水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物の粘度が流し込み成形後の4時間以内に冷却なし及

50

び加熱なしで少なくとも100%だけ増加するように、デンプン粒子が流し込み成形後のみ膨潤又は溶解するように方法が行われる。本発明の好ましい実施形態において、前記混合物の粘度は、流し込み成形後の2時間以内に冷却なしで少なくとも200%だけ増加する。

【0031】

適切なデンプン粒子は、即座に膨潤せず且つ／又は即座に溶解しない。好ましくは、欧州特許第2410865B1号明細書のパラグラフ[0011]～[0014]に記載のデンプン粒子が使用される。したがって、本発明で使用されるデンプン粒子は、好ましくは、 $>1\mu\text{m}$ 及び $<500\mu\text{m}$ の平均粒径を有する。

【0032】

本発明に関連して使用されるデンプン粒子は、任意選択的に噴霧乾燥、ローラー乾燥又は押出し及び任意選択的に粉碎と併せて、少なくとも1種のデンプンを溶解、ゼラチン化又は可塑化することによって得ることができる。

【0033】

本発明に適したデンプン粒子は、好ましくは、欧州特許第2410865B1号明細書のパラグラフ[0015]～[0018]に記載のデンプンを含む。好ましいデンプンは、特にCeresstar（例えば、CreamTex 75725）及びEmsland（例えば、Emden KH 15）において入手可能である。

【0034】

本発明に従って流し込み成形される混合物は、好ましくは、少なくとも5重量%の、300を超える、好ましくは400を超える、最も好ましくは500を超える重合度を有する少なくとも1種のデンプンを含む。かかるデンプンは、欧州特許第2410865EPB1号明細書のパラグラフ[0015]で説明されるように、長鎖デンプンとして知られている。これに関連して、重量%は、流し込み成形される混合物の全重量を参照する。

【0035】

本発明の流し込み成形多粒子固体剤形は、弾性食感を有する。したがって、請求項に記載の多粒子固体剤形は、引き伸ばされるか又は圧縮された後にその形状に自然に戻ることができる。本発明の多粒子剤形を引き伸ばすか又は圧縮するために使用される力は、かかる試験を行う場合に妥当でなければならないことが当業者によって理解される。一例として、その力は、剤形を破壊するのに必要な力よりも小さくなければならない。好ましい実施形態において、多粒子固体剤形の食感は、グミベアなどのグミキャンディの食感に類似している。したがって、多粒子固体剤は、2本の指で引き伸ばすか又は圧縮した後にその形状に自然に戻る。

【0036】

本発明によるマイクロカプセルは、通常、 $1\mu\text{m}$ ～約 $2000\mu\text{m}$ の平均直径を有する。このサイズが小さいため、何百ものマイクロカプセルが食用マトリックス中に埋め込まれ得る。本発明による流し込み成形多粒子固体剤形は、好ましくは、少なくとも100個のマイクロカプセル、より好ましくは少なくとも200個のマイクロカプセル、最も好ましくは300個を超えるマイクロカプセルを含む。

【0037】

したがって、本発明の好ましい実施形態は、弾性食感を有し、且つ少なくとも100個のマイクロカプセルを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、前記マイクロカプセルは、機能性コーティングを有するか又は有さないことを特徴とする流し込み成形多粒子固体剤形に関する。

【0038】

マイクロカプセル(2)のコア(2a)は、少なくとも1種の活性成分を含む。活性成分の性質に応じて、コアは、液体、固体又はその混合物であり得る。本発明の一実施形態において、マイクロカプセルは、少なくとも1種の疎水性又は親水性化合物を封入する。前記化合物は、医薬品及び／又は微量栄養素であり得る。

【0039】

医薬品の例は、 μ -オピオイド受容体アゴニストなどのオピオイド、例えばアルフェンタニル、ブプレノルフィン、コデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボメタドン、メタドン、モルヒネ、ナルブフィンオキシコドン、オキシモルホン、ペチジン、ピリトラミド、レミフェンタニル、スフェンタニル、タペンタドール、チリジン、トラマドール及び薬剤として許容されるその塩である。

【0040】

したがって、本発明の一実施形態は、弾性食感を有し、且つマイクロカプセルを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、前記マイクロカプセルは、オピオイドなどの医薬品を封入し、前記オピオイドは、好ましくは、アルフェンタニル、ブプレノルフィン、コデイン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボメタドン、メタドン、モルヒネ、ナルブフィンオキシコドン、オキシモルホン、ペチジン、ピリトラミド、レミフェンタニル、スフェンタニル、タペンタドール、チリジン、トラマドール及び薬剤として許容されるその塩からなる群から選択されることを特徴とする流し込み成形多粒子固体剤形に関する。

10

【0041】

微量栄養素の例は、ビタミン、ミネラル、植物抽出物又は微生物オイル若しくは海産オイルなどのオイルである。

【0042】

微生物によって産生されるか又は微生物細胞から得られるオイルは、「微生物オイル」と呼ばれる。藻類及び／又は真菌によって産生されるオイルは、それぞれ藻類及び／又は真菌オイルと呼ばれる。

20

【0043】

本明細書で使用される「微生物」とは、藻類、細菌、真菌、原生生物、酵母及びその組み合わせ、例えば単細胞生物などの生物を意味する。微生物としては、限定されないが、黄金藻類（例えば、ストラメノパイル界（kingdom Stramenopiles）の微生物）；緑色藻類；ケイ藻綱；渦鞭毛藻類（例えば、クリプテコジニウム・コーニイ（*Crypthecodinium cohnii*）又はC. コーニイ（*C. cohnii*）などのクリプテコジニウム（*Crypthecodinium*）属のメンバーを含む渦鞭藻綱（*Dinophyceae*）目の微生物）；ヤブレッツボカビ（*Thraustochytriales*）目の微細藻類；酵母（子囊菌綱（*Ascomycetes*）又は担子菌類（*Basidiomycetes*））；及びケカビ（*Mucor*）属、限定されないが、モルティエレラ・アルピナ（*Mortierella alpina*）及びモルティエレラ・セクト・スクムケリ（*Mortierella sect. schmuckeri*）などのモルティエレラ（*Mortierella*）属及び限定されないが、ピシウム・インシディオサム（*Pythium insidiosum*）などのクサレカビ（*Pythium*）属の真菌が挙げられる。

30

【0044】

一実施形態において、微生物は、モルティエレラ（*Mortierella*）属、クリプテコジニウム（*Crypthecodinium*）属、トラウストキトリウム（*Thraustochytrium*）属及びその混合物に由来する。更なる実施形態において、微生物は、クリプテコジニウム・コーニイ（*Crypthecodinium Cohnii*）に由来する。更なる実施形態において、微生物は、モルティエレラ・アルピナ（*Mortierella alpina*）に由来する。また更なる実施形態において、微生物は、シゾキトリウム（*Schizochytrium*）種に由来する。また更なる実施形態において、微生物は、クリプテコジニウム・コーニイ（*Crypthecodinium Cohnii*）、モルティエレラ・アルピナ（*Mortierella alpina*）、シゾキトリウム（*Schizochytrium*）種及びその混合物から選択される。

40

【0045】

更なる実施形態において、微生物としては、限定されないが、モルティエレラ（*Mor*

50

t i e r e l l a) 属、コニディオボルス (C o n i d i o b o l u s) 属、クサレカビ (P y t h i u m) 属、エキビョウキン (P h y t o p h t h o r a) 属、ペニシリウム (P e n i c i l l i u m) 属、クラドスポリウム (C l a d o s p o r i u m) 属、ケカビ (M u c o r) 属、フザリウム (F u s a r i u m) 属、アスペルギルス (A s p e r g i l l u s) 属、ロードトルラ (R h o d o t o r u l a) 属、エントモフソーラ (E n t o m o p h t h o r a) 属、エキノスポランギウム (E c h i n o s p o r a n g i u m) 属及びミズカビ (S a p r o l e g n i a) 属に属する微生物が挙げられる。

【0046】

また更なる実施形態において、微生物は、限定されないが、トラウストキトリウム (T h r a u s t o c h y t r i u m) 属 (アルジメンタレ (a r u d i m e n t a l e)、アウレウム (a u r e u m)、ベンチコラ (b e n t h i c o l a)、グロボスム (g l o b o s u m)、キンネイ (k i n n e i)、モチバム (m o t i v u m)、マルチルジメンタレ (m u l t i r u d i m e n t a l e)、パキデルマム (p a c h y d e r m u m)、プロリフェルム (p r o l i f e r u m)、ロゼウム (r o s e u m)、ストリアツム (s t r i a t u m) を包含する種)；シゾキトリウム (S c h i z o c h y t r i u m) 属 (アグレガツム (a g g r e g a t u m)、リムナセウム (l i m n a c e u m)、マングロベイ (m a n g r o v e i)、ミヌツム (m i n u t u m)、オクトスポルム (o c t o s p o r u m) を包含する種)；ウルケニア (U l k e n i a) 属 (アモエボイデア (a m o e b o i d e a)、ケルゲレンシス (k e r g u e l e n s i s)、ミヌタ (m i n u t a)、プロフンダ (p r o f u n d a)、ラジアテ (r a d i a t e)、サイレンス (s a i l e n s)、サルカリアナ (s a r k a r i a n a)、シゾキトロプス (s c h i z o c h y t r o p s)、ビスルゲンシス (v i s u r g e n s i s)、ヨルケンシス (y o r k e n s i s) を包含する種)；オーランチオキトリウム (A u r a n t i a c o c h y t r i u m) 属；オブロンギキトリウム (O b l o n g i c h y t r i u m) 属；サイコイドキトリウム (S i c y o i d o c h y t i u m)；パリエンティキトリウム (P a r i e n t i c h y t r i u m) 属；ボツリオキトリウム (B o t r y o c h y t r i u m) 属；及びその組み合わせなどのヤブレッツボカビ (T h r a u s t o c h y t r i a l e s) 目の微細藻類に由来する。ウルケニア (U l k e n i a) 属に記載の種は、シゾキトリウム (S c h i z o c h y t r i u m) 属のメンバーであるときみなされるであろう。他の実施形態において、微生物は、ヤブレッツボカビ (T h r a u s t o c h y t r i a l e s) 目に由来する。さらに他の実施形態において、微生物は、トラウストキトリウム (T h r a u s t o c h y t r i u m) に由来する。また更なる実施形態において、微生物は、シゾキトリウム (S c h i z o c h y t r i u m) 属に由来する。

【0047】

特定の実施形態において、オイルは、海産オイルを含み得る。適切な海産オイルの例としては、限定されないが、大西洋魚油、太平洋魚油若しくは地中海魚油又はそのいずれかの混合物若しくは組み合わせが挙げられる。より具体的な実施例において、適切な魚油としては、限定されないが、タラ油、カツオ油、イワシ油、テラピア油、マグロ油、スズキ油、ハリバット油、フウライカジキ油、バラクーダ油、タラ油、ニシン油、サーディン油、カタクチイワシ油、カラフトシシャモ油、ニシン油、サバ油、サケ科の魚の油、マグロ油及びサメ油、そのいずれかの混合物又は組み合わせなどが挙げられ得る。本明細書で使用する他の適切な海産オイルとしては、限定されないが、ジンドウイカ類の油、イカ油、タコの油、クリールの油、アザラシ油、クジラの油及びそのいずれかの混合物又は組み合わせなどが挙げられる。

【0048】

海産油は、オメガー6 脂肪酸及び／又はオメガー3 脂肪酸などのオメガ脂肪酸を含む。ドコサヘキサエン酸 (D H A) などのオメガー3 脂肪酸を含む多粒子固体剤形の製造は、脂肪酸が酸化すると生じる魚臭い異臭のために特に厄介である。

【0049】

本発明の一実施形態は、弾性食感を有し、且つ少なくとも200個のマイクロカプセルを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、前記マイクロカプセルは、機能性コーティングを有さないことを特徴とし、且つ／又は前記マイクロカプセルは、ビタミン、ミネラル、植物抽出物、オイル又はその混合物などの少なくとも1種の微量栄養素を封入することを特徴とする多粒子固体剤形に関する。

【0050】

本発明の多粒子固形剤を製造する場合、水性混合物が流し込み成形される。水性混合物中に疎水性液を分散又は溶解することは、不可能であることが多いのに対して、疎水性液がシェル(2b)によって囲まれているため、水性混合物中にマイクロカプセルを分散させることが可能である。シェル(2b)が修飾デンプン、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はその混合物などの親水コロイドを含むか又はそれからなる場合、良好な結果が達成される。

10

【0051】

したがって、本発明の好ましい実施形態は、弾性食感を有し、且つ少なくとも100個のマイクロカプセルを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、前記マイクロカプセルのそれぞれは、好ましくは、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸を含む疎水性液を封入することを特徴とし、且つ／又は前記マイクロカプセルのそれぞれは、少なくとも1種のシェルを有し、前記シェルは、好ましくは、修飾デンプン、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はその混合物などの少なくとも1種の親水コロイドを含むか又はそれからなることを特徴とする多粒子固体剤形に関する。

20

【0052】

好ましい実施形態において、多価不飽和脂肪酸は、遊離脂肪酸、塩、脂肪酸エステル(例えば、メチル若しくはエチルエステル)、モノアシルグリセロール(MAG)、ジアシルグリセロール(DAG)、トリアシルグリセロール(TAG)及び／若しくはリン脂質(PL)又はその混合物の形態である。

【0053】

また好ましい実施形態において、多価不飽和脂肪酸は、オメガ-3脂肪酸、オメガ-6脂肪酸又はその混合物である。最も好ましい実施形態において、多価不飽和脂肪酸は、ドコサヘキサエン酸(DHA)である。

30

【0054】

したがって、本発明の好ましい実施形態は、弾性食感を有し、且つ少なくとも100個のマイクロカプセルを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、前記マイクロカプセルは、オメガ-3脂肪酸及びオメガ-6脂肪酸(ドコサヘキサエン酸が特に好ましい)からなる群から好ましくは選択される少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸を封入することを特徴とし、且つ／又は前記マイクロカプセルは、少なくとも1種のシェルを有し、前記シェルは、好ましくは、修飾デンプン、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はその混合物などの少なくとも1種の親水コロイドを含むか又はそれからなることを特徴とする多粒子固体剤形に関する。

40

【0055】

本発明の特に好ましい実施形態において、流し込み成形多粒子固体剤形は、国際公開第03/086104号パンフレットに開示されるマイクロカプセルを含む。国際公開第03/086104号パンフレットの内容は、参照により本明細書に組み込まれる。前記実施形態において、多粒子固体剤形は、第1マイクロカプセルの凝集塊を含み、それぞれの個々の第1マイクロカプセルは、第1シェルを有し、及び凝集塊は、外部シェルによって封入される。好ましくは、第1シェル及び／又は外部シェルは、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はその混合物を含む。前記凝集塊は、流し込み成形に特に適している。

50

【0056】

したがって、本発明の好ましい実施形態において、流し込み成形多粒子固体剤形は、弾性食感を有し、前記多粒子固体剤形は、第1マイクロカプセルの凝集塊を含み、それぞれの個々の第1マイクロカプセルは、第1シェルを有し、及び凝集塊は、外部シェルによって封入され、第1シェル及び／又は外部シェルは、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はその混合物を含み、前記第1シェルは、好ましくは、多価不飽和脂肪酸を含む疎水性液を封入する。

【0057】

前記実施形態において、多価不飽和脂肪酸は、好ましくは、遊離脂肪酸、塩、脂肪酸エステル（例えば、メチル若しくはエチルエステル）、モノアシルグリセロール（MAG）、ジアシルグリセロール（DAG）、トリアシルグリセロール（TAG）及び／若しくはリン脂質（PL）又はその混合物の形態であり、前記価不飽和脂肪酸は、好ましくは、オメガ-3脂肪酸、オメガ-6脂肪酸又はその混合物である。

【0058】

本発明の他の実施形態は、弾性食感を有し、且つ少なくとも100個のマイクロカプセルを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、前記マイクロカプセルは、欧州特許第1736060B1号明細書の請求項1に記載のマイクロカプセル、又は欧州特許第1736060B2号明細書の請求項1に記載のマイクロカプセル、又は欧州特許第1492417B1号明細書の請求項1に記載のマイクロカプセル、又は欧州特許第1492417B2号明細書の請求項1に記載のマイクロカプセルであることを特徴とする多粒子固体剤形に関する。これらの付与された欧州特許のすべては、国際公開第03/086104号パンフレットの特許ファミリーのメンバーである（上記を参照されたい）。したがって、欧州特許第1736060B1号明細書、欧州特許第1736060B2号明細書、欧州特許第1492417B1号明細書及び欧州特許第1492417B2号明細書の内容も参照により本明細書に組み込まれる。

【0059】

患者のコンプライアンスを高めるために、流し込み成形される混合物は、好ましくは、果実風味及び／又は糖を含有する。本発明の好ましい実施形態において、糖は、少なくとも1種の甘味料で置き換えられる。好ましい甘味料は、マルチトールシロップ及びステビオールグリコシドである。意外なことに、多粒子固体剤形が甘味料としてマルチトールシロップ及び／又はステビオールグリコシドを含む場合、本発明の流し込み成形多粒子固体剤形の弾性食感は、負の影響を受けない。

【0060】

したがって、本発明の好ましい実施形態は、弾性食感を有し、且つマイクロカプセルと少なくとも1種の甘味料とを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、前記マイクロカプセルは、コア（2a）及びシェル（2b）を有することを特徴とし、及び前記シェル（2b）は、修飾デンプン、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はその混合物などの少なくとも1種の親水コロイドを含むことを特徴とし、及び前記シェル（2b）は、ビタミン、ミネラル、植物抽出物、オイル又はその混合物を封入し、好ましくはドコサヘキサエン酸（DHA）などの少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸を含む疎水性液を封入することを特徴とする多粒子固体剤形に関する。

【0061】

本発明の流し込み成形多粒子固体剤形は、好ましくは、1g～6g、好ましくは2g～5g、最も好ましくは3g～4gの総重量を有する。本発明の好ましい実施形態において、流し込み成形多粒子固体剤形は、少なくとも10mg、好ましくは少なくとも20mg、最も好ましくは少なくとも30mgの少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸を含む。

【0062】

したがって、本発明のより好ましい実施形態は、弾性食感を有し、且つマイクロカプセ

ルを含む流し込み成形多粒子固体剤形において、多粒子固体剤形は、1 g～6 gの重量を有することを特徴とし、及び前記マイクロカプセルは、コア（2 a）及びシェル（2 b）を有することを特徴とし、及び前記シェル（2 b）は、修飾デンプン、ゼラチン、ポリリン酸塩、アラビアゴム、アルジネート、キトサン、カラゲナン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース又はその混合物などの少なくとも1種の親水コロイドを含むことを特徴とし、前記シェル（2 b）は、オメガー3脂肪酸、オメガー6脂肪酸及び／又はその混合物を含む疎水性液を封入することを特徴とし、及び前記多粒子固体剤形は、少なくとも10 mg、好ましくは少なくとも20 mg、最も好ましくは少なくとも30 mgの少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸を含むことを特徴とする流し込み成形多粒子固体剤形に関する。

【0063】

10

前記のより好ましい実施形態において、オメガー3脂肪酸及び／又はオメガー6脂肪酸は、好ましくは、遊離脂肪酸、塩、脂肪酸エステル（例えば、メチル若しくはエチルエステル）、モノアシルグリセロール（MAG）、ジアシルグリセロール（DAG）、トリアシルグリセロール（TAG）、リン脂質（PL）又はその混合物の形態である。

【0064】

本発明による多粒子固体剤形は、本発明の方法によって得ることができる。

【0065】

本発明は、弾性食感を有する多粒子固体剤形を製造する方法において、水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物は、流し込み成形され、前記混合物は、好ましくは、混合物の全重量に基づいて少なくとも5重量%の、300を超える重合度を有する少なくとも1種のデンプンを含み、前記マイクロカプセルは、少なくとも1種の医薬品及び／又は少なくとも1種の微量栄養素を封入することを特徴とする方法に関する。

20

【0066】

本発明の方法で使用される混合物は、流し込み成形に適していなければならない、すなわち、混合物の粘度は、適度に低くなければならない。本発明の好ましい実施形態において、前記混合物は、流し込み成形中、60 Pa・s未満、好ましくは50 Pa・s未満、最も好ましくは40 Pa・s未満の動的粘度を有する。

【0067】

混合物のデンプン粒子は、前記混合物の粘度が流し込み成形後に冷却又は加熱なしで増加するように流し込み成形後にのみ膨潤又は溶解する。本発明の好ましい実施形態において、前記混合物の粘度は、その調製から2時間後の前記混合物の粘度を、その調製から6時間後のその粘度と比較した場合、冷却なし及び加熱なしで少なくとも100%だけ増加する。

30

【0068】

混合物の粘度は、デンプンの量及びデンプンの重合度などの様々な因子によって影響を受ける。その重合度（DP）をどのように決定するかは、当業者に公知である。本発明の一実施形態において、重合度（DP）は、Stewart, L; Nordin, P. による“Determination of the degree of polymerization of oligosaccharides”, Analytical Biochemistry, February 1963, 5(2): 175-178に記載のように決定される。

40

【0069】

好ましくは、その混合物は、混合物の全重量に基づいて10重量%～40重量%の粒状デンプン、好ましくは15重量%～35重量%の粒状デンプン、最も好ましくは20重量%～25重量%の粒状デンプンを含む。

【0070】

したがって、本発明の好ましい実施形態は、弾性食感を有する多粒子固体剤形を製造する方法において、水、マイクロカプセル及びデンプン粒子を含む混合物は、流し込み成形され、前記マイクロカプセルは、少なくとも1種の医薬品及び／又は少なくとも1種の微量栄養素を封入し、前記混合物の粘度は、その調製から2時間後の前記混合物の粘度を、

50

その調製から6時間後のその粘度と比較した場合、冷却なし及び加熱なしで少なくとも100%だけ増加することを特徴とする方法に関する。

【0071】

本発明のまた好ましい実施形態は、弾性食感を有する多粒子固体剤形を製造する方法において、水、マイクロカプセル及び粒状デンプンを含む混合物は、流し込み成形され、前記混合物は、混合物デンプン粒子の全重量に基づいて10重量%～40重量%の粒状デンプンを含み、前記マイクロカプセルは、少なくとも1種の医薬品及び／又は少なくとも1種の微量栄養素を封入し、前記混合物は、混合物の全重量に基づいて少なくとも5重量%の、300を超える重合度を有する少なくとも1種のデンプンを含むことを特徴とする方法に関する。

10

【0072】

これらの好ましい実施形態において、本明細書で既に記載されたマイクロカプセルが好ましくは使用される。

【0073】

流し込み成形には、いずれかの適切な型が使用され得る。得られる多粒子固体剤形の形状は、選択される型の形状によって得られる。流し込み成形多粒子固体剤形は、好ましくは、錠剤形状ではない。好ましい形状は、円錐形、球形、円柱形又はピラミッド形であり、流し込み成形された多粒子固体剤形が特に好ましい。

【0074】

流し込み成形多粒子固体剤形は、多粒子固体剤形の全重量に基づいて好ましくは10重量%未満、より好ましくは5重量%未満、最も好ましくは2重量%未満の水を含む。したがって、流し込み成形される混合物中の水の量に応じて、その水の少なくとも一部を除去するために、乾燥工程が流し込み成形後に必要である場合がある。

20

【0075】

いずれかの適切な包装材料を使用して、本発明による流し込み成形多粒子固体剤形を包装することができる。本発明の好ましい実施形態において、流し込み成形多粒子固体剤形は、箱、ボトル、ブリスター又は袋に包装される。本発明の流し込み成形多粒子固体剤形が円錐形の形状を有する場合、特に省スペースである。

【0076】

活性成分が異臭を有する場合、患者のコンプライアンスが不良である。これは、魚臭い異臭を有する活性成分に特に当てはまる。意外なことに、本発明の流し込み成形多粒子固体剤形を使用した場合、患者のコンプライアンスを向上させることができる。患者は、本発明による流し込み成形多粒子固体剤形の味、形及び／又は食感を高く評価すると思われる。

30

【0077】

したがって、本発明は、好ましくは、魚臭い異臭などの異臭を有する活性成分に関する患者のコンプライアンスを高めるための、本発明の流し込み成形多粒子固体剤形の使用にも関する。好ましい実施形態において、前記使用の流し込み成形多粒子固体剤形は、果実風味である。

【0078】

[実施例]

本発明は、以下の実施例によってさらに例証される。

【0079】

[実施例1]

実施例1において、ドコサヘキサエン酸(DHA)がモデル物質として選択された。DHAは、オメガ-3脂肪酸である。他の大部分のオメガ-3脂肪酸のように、DHAは、酸化しやすい。酸化すると、DHAは、魚臭い異臭を発し、非常に少ない量でさえ摂取する際に容易に認識される。

【0080】

実施例1において、MEG-3(登録商標)DHA H粉末(DSM(登録商標)から

50

入手可能)を水、デンプン粒子、糖、果実風味及び他の補助化合物と混合する。得られた混合物は、60 Pa・s未満の動的粘度を有し、すなわち欧州特許第2015642B1号明細書の実施例1に説明されるように流し込み成形するのに十分な液状であった。このようにして、円錐形状の多粒子固体剤形が得られた。その円錐は、グミキャンディと類似の弾性食感を有した。円錐は、それぞれ3.6gの全重量を有し、且つ40mgのDHAを含んだ。

【0081】

官能評価パネルにより、魚臭い味は、認識されなかった。

【0082】

[実施例2]

実施例1を繰り返した。しかしながら、実施例2では、糖の代わりに甘味料(マルチトールシロップ剤及びステビオール配糖体)が使用される。弾性食感を有する円錐体の実施例1と同様に流し込み成形された。

【0083】

実施例1の円錐体(糖あり)を実施例2の円錐体(糖の代わりに甘味料を使用)と直接比較すると、甘味に関して軽微な差が明らかとなった。しかしながら、実施例1の円錐体も実施例2の円錐体も魚臭い異臭がなかった。

【0084】

実施例2の円錐体の弾性は、実施例1の円錐体の弾性とほぼ同等であった。

【0085】

[実施例3]

実施例1を繰り返した。しかしながら、実施例3では、MEG-3(登録商標)DHA H粉末の代わりにLife's DHA(登録商標)S24-P100粉末(これもDSM(登録商標)から入手可能)を使用した。Life's DHA(登録商標)S24-P100は、菜食主義者用原料由来のDHAを封入するマイクロカプセルを含む。

【0086】

弾性食感を有する円錐体の実施例1と同様に製造された。官能評価パネルにより、魚臭い味は、認識されなかった。

10

20

【 図 1 】

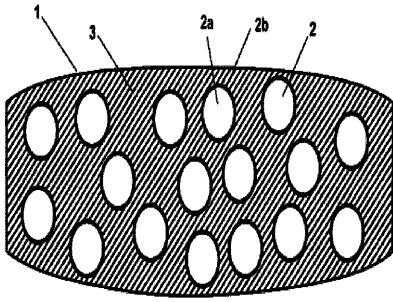


Figure 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/059005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/68 A61K9/16 A61K9/20 A61K31/231 A61K31/232
A23G4/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A23G

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)

EPO-Internal, BIOSIS, COMPENDEX, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/080851 A1 (SIN HONG-SIG [KR] ET AL) 1 April 2010 (2010-04-01) paragraph [0001] - paragraph [0027] figure 3; examples 1-7; tables 5, 11 claims 1, 2, 5, 7, 8, 10 -----	1-15
X	US 2016/038428 A1 (HAREL MORDECHAI [US] ET AL) 11 February 2016 (2016-02-11) paragraph [0002] - paragraph [0015] paragraph [0023] - paragraph [0025] paragraph [0041] - paragraph [0062] claims 1, 4, 9, 13-16; examples 1, 2 ----- -/--	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 2019

Date of mailing of the international search report

12/06/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

González Ferreiro, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/059005

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/206325 A1 (BOUQUERAND PIERRE-ETIENNE [FR] ET AL) 28 August 2008 (2008-08-28) paragraph [0001] - paragraph [0002] paragraph [0011] - paragraph [0038] paragraph [0049] - paragraph [0071] paragraph [0082] - paragraph [0093]; claims 27-31, 34; examples 1-7 -----	1-15
X	CN 103 071 437 B (LINYI BAOLIJIA FOOD CO LTD) 25 February 2015 (2015-02-25) claims 1-4 page 1, paragraph 1 page 3 - page 7 page 15 - page 16 -----	1-15
X	US 2015/030718 A1 (SAEBO ASGEIR [NO]) 29 January 2015 (2015-01-29) paragraph [0001] - paragraph [0044] paragraph [0050] paragraph [0061] - paragraph [0066] claims 1, 3, 11, 14; examples 1-3 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/059005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010080851 A1	01-04-2010	KR 100758664 B1 US 2010080851 A1 WO 2008020680 A1	13-09-2007 01-04-2010 21-02-2008
US 2016038428 A1	11-02-2016	BR 112017002301 A2 CA 2957368 A1 CL 2017000288 A1 CN 106659230 A DK 201770094 A1 EP 3177275 A1 US 2016038428 A1 WO 2016022532 A1	21-11-2017 11-02-2016 10-11-2017 10-05-2017 13-03-2017 14-06-2017 11-02-2016 11-02-2016
US 2008206325 A1	28-08-2008	AT 430488 T CA 2620507 A1 CN 101252845 A EP 1924156 A2 ES 2325039 T3 JP 5322643 B2 JP 2009506106 A US 2008206325 A1 WO 2007026307 A2	15-05-2009 08-03-2007 27-08-2008 28-05-2008 24-08-2009 23-10-2013 12-02-2009 28-08-2008 08-03-2007
CN 103071437 B	25-02-2015	NONE	
US 2015030718 A1	29-01-2015	AU 2013234036 A1 EP 2825057 A2 US 2015030718 A1 WO 2013136183 A2	25-09-2014 21-01-2015 29-01-2015 19-09-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/66 (2006.01)	A 6 1 K 31/66	
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	
A 6 1 K 31/232 (2006.01)	A 6 1 K 31/232	
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10	
A 2 3 L 33/12 (2016.01)	A 2 3 L 33/12	

(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, 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, NE, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 トリッシュ, ジャンークロード
 スイス, 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, 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

F ターム(参考) 4B018 MD01 MD10 MD11 MD12 MD13 MD14 MD33 MD34 MD35 MD37
 MD38 MD39 MD41 MD45 ME14 MF08
 4C076 AA69 BB01 CC40 DD26 EE30 EE32 FF31
 4C086 AA01 AA02 DA34
 4C206 AA01 AA02 DA05 DB09