(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541321
(P2024-541321A)
(43)公表日　令和6年11月8日(2024.11.8)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ２３Ｌ　5/00　(2016.01)		Ａ２３Ｌ	5/00	Ｄ	４Ｂ０１８
Ａ２３Ｌ　33/15　(2016.01)		Ａ２３Ｌ	33/15		４Ｂ０３５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全16頁）

(21)出願番号　特願2024-527377(P2024-527377)
(86)(22)出願日　令和4年11月16日(2022.11.16)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月21日(2024.6.21)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/082128
(87)国際公開番号　WO2023/088962
(87)国際公開日　令和5年5月25日(2023.5.25)
(31)優先権主張番号　21208533.6
(32)優先日　令和3年11月16日(2021.11.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(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

(71)出願人　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．
オランダ王国， ６２２１ ビーイー マーストリヒト， ヴィルヘルミナシンゲル ３９
(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
(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】　カプセル化した活性成分を含む顆粒

(57)【要約】
本発明は、連続溶融造粒により得られる水溶性又は水分散性顆粒に関する。一実施形態においては、顆粒は、少なくとも１種のバインダー、少なくとも１種の充填剤、及び脂溶性活性成分をカプセル化するマイクロカプセルを含む。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
充填剤、バインダー及びマイクロカプセル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０．１重量％～５５重量％のマイクロカプセルを含み、及び
前記混合物が、前記混合物の総重量を基準として５重量％～１５重量％のバインダーを含み、及び
前記充填剤の前記バインダーに対する重量比が、４：１～１０：１であり、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
前記充填剤の溶融温度が、１５１℃～２４０℃である混合物。
【請求項２】
前記充填剤が、多糖であり、好ましくは食物繊維であり、より好ましくはイヌリンであり、最も好ましくは造粒加工したイヌリン粉末である、請求項１に記載の混合物。
【請求項３】
前記バインダーが、ポリオールであり、好ましくは糖アルコールであり、より好ましくはソルビトール又はリボースであり、最も好ましくはソルビトールである、請求項１又は２に記載の混合物。
【請求項４】
前記充填剤が、食物繊維であり、且つ前記バインダーが、糖アルコールである、請求項１～３のいずれか一項に記載の混合物。
【請求項５】
前記充填剤が、イヌリンであり、且つ前記バインダーが、ソルビトール又はリボースである、請求項１～４のいずれか一項に記載の混合物。
【請求項６】
前記充填剤の前記バインダーに対する重量比が、５：１～１０：１であり、好ましくは６：１～９：１であり、最も好ましくは７：１～８：１である、請求項１～５のいずれか一項に記載の混合物。
【請求項７】
前記マイクロカプセルが、脂溶性活性成分をカプセル化する、請求項１～６のいずれか一項に記載の混合物。
【請求項８】
前記マイクロカプセルが、少なくとも２種、好ましくは少なくとも３種、より好ましくは少なくとも４種、最も好ましくは少なくとも５種の脂溶性活性成分をカプセル化する、請求項１～７のいずれか一項に記載の混合物。
【請求項９】
前記混合物が、
－ビタミンＡを含むマイクロカプセル及び／又は
－ビタミンＥを含むマイクロカプセル及び／又は
－ベータカロチンを含むマイクロカプセル及び／又は
－ビタミンＤを含むマイクロカプセル及び／又は
－ビタミンＫを含むマイクロカプセル
を含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の混合物。
【請求項１０】
前記混合物が、前記混合物の総重量を基準として、１０重量％未満、好ましくは８重量％未満、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、請求項１～９のいずれか一項に記載の混合物。
【請求項１１】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の混合物を含む顆粒。
【請求項１２】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の混合物からなる顆粒。

【請求項１３】
前記顆粒が、動的画像分析を用いて測定し、０．５ｍｍ～６ｍｍ、好ましくは１ｍｍ～５ｍｍ、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、請求項１１又は１２に記載の顆粒。
【請求項１４】
前記顆粒が、請求項１～１０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得られる、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の顆粒。
【請求項１５】
前記顆粒が、水溶性又は水分散性である、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の顆粒。
【請求項１６】
連続溶融造粒用の請求項１～１０のいずれか一項に記載の混合物の使用。
【請求項１７】
顆粒を製造する方法であって、請求項１～１０のいずれか一項に記載の混合物を押出機内に供給するステップを備える方法。
【請求項１８】
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１７に記載の方法。
【請求項１９】
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１７又は１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記押出機が、少なくとも１つの混錬ゾーンを有し、前記少なくとも１つの混錬ゾーンが、好ましくは９０℃～１５０℃の温度まで、より好ましくは１００℃～１５０℃の温度まで、そして最も好ましくは１１０℃～１４０℃の温度まで加熱されるのが好ましい、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の方法。
【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】
［発明の背景］
脂溶性活性成分は、脂溶性であるので、水中で溶解させることができない。したがって、脂溶性活性成分をカプセル化することが一般的である。脂溶性微量栄養素（例えば、脂溶性ビタミン）を含む水分散性マイクロカプセルは、ＤＳＭ Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ（スイス（Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ））で市販されている。
【０００３】
マイクロカプセルは、それらの粒径が小さいことが主な原因で、流動性に乏しいことが多い。流動性粉末を得るために、マイクロカプセルは、顆粒化される。
【０００４】
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サイズ拡大プロセスである。乾式造粒及び溶融造粒は、湿式造粒の既知の代替手段である。溶融造粒は、湿式造粒と同様な原理で動作するが、通常、溶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、溶融造粒は、加熱した粉末床で行われる。これは、バッチプロセスである：続いてのバッチの処理は、現在の処理が終了するまで待つ必要がある。これはまた、従来の高剪断ミキサーで行われる湿式造粒にも当てはまる。
【０００６】

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。

【０００７】

造粒中、マイクロカプセル及びそれらの内容物は、殆ど損傷を受けていないのが望ましい。得られた顆粒は、流動性、貯蔵安定性及び／又は水分散性であるのが望ましい。微粉（即ち、造粒されていない残渣）の量及び／又は表面油の量は、少ないのが望ましい。

【０００８】

費用対効果が高く、効率的で、及び環境に優しい方法でマイクロカプセルを造粒するプロセスに対する必要性が存在する。

【０００９】

［発明の概要］

本発明の根底にある問題は、マイクロカプセルを含む混合物の連続溶融造粒により、解決される。連続溶融造粒プロセスは、好ましくは押出機内で行われる。本発明の好ましい一実施形態においては、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：押出機の端部にダイは必要ない。

【００１０】

マイクロカプセルに加えて、本発明の混合物は、少なくとも１種の食用バインダーを含む。連続溶融造粒中に、混合物のバインダーは、溶融される又は少なくとも軟化される。

【００１１】

一実施形態においては、造粒加工されるマイクロカプセルは、脂溶性活性成分を含む。脂溶性活性成分のうち感温性であるものもある。本発明の連続溶融造粒プロセスを実施する際には、極端に高い温度を避けるのが望ましい。したがって、非常に高い融解温度又は非常に高いガラス転移（Ｔｇ）温度を有するバインダーは、好ましくない。本明細書においては、「非常に高い」とは、２００℃より高い、又は２５０℃より高いことを意味することができる。

【００１２】

一実施形態においては、本発明の混合物は、少なくとも１種の食用充填剤を更に含む。加熱溶融押出とは対照的に、本発明の連続溶融造粒プロセス中に、少なくとも１種の食用充填剤を溶融する必要はない。したがって、少なくとも１種の食用充填剤の溶融温度は、少なくとも１種のバインダーの溶融温度よりもかなり高いことがある。

【００１３】

好ましい混合物は、充填剤、バインダー及びマイクロカプセルを含み、
混合物が、混合物の総重量を基準として０．１重量％～５５重量％のマイクロカプセルを含み、及び
混合物が、混合物の総重量を基準として５重量％～１５重量％のバインダーを含み、及び
充填剤のバインダーに対する重量比が、４：１～９：１であり、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
充填剤の溶融温度が、１５１℃～２４０℃である。

【００１４】

一実施形態においては、連続溶融造粒により顆粒を製造する方法は、混合物を押出機内に、好ましくは二軸押出機内に供給するステップを備える。一実施形態においては、本発明の顆粒は、本発明の混合物を含む。一実施形態においては、本発明の顆粒は、本発明の混合物からなる。

【００１５】

［発明の詳細な説明］

連続造粒は、押出機を用いて行うことが多い。押出造粒は、溶媒（「連続湿式造粒」）を用いて又は加熱（「連続溶融造粒」）して、行うことができる。

【００１６】

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。

【００１７】

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。

【００１８】

第２の食用賦形剤の溶融温度は、比較的に高いので、通常、連続溶融造粒中に食用賦形剤は、完全に溶けないか、又は全く溶けない。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。

【００１９】

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、又は好ましく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、好ましくは水溶性又は水分散性であり、好ましくは少なくとも１種の活性成分を含む。脂溶性活性成分の場合においては、一次粒子は、好ましくは脂溶性活性成分をカプセル化する水溶性又は水分散性マイクロカプセルである。このようなマイクロカプセルは、親油性活性成分及び少なくとも１種の乳化剤を含むエマルションを噴霧乾燥することによって得ることができる。

【００２０】

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。

【００２１】

［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。しかしながら、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。

【００２２】

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。

【００２３】

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。

【００２４】

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。連続溶融造粒中に充填剤を溶融又は軟化する必要はない。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℃である。充填剤の溶融温度は、好ましくは１５１℃～２４０℃であり、より好ましくは１８０℃～２４０℃であり、そして最も好ましくは１８０℃～２００℃である。

【００２５】

好ましい充填剤は、イヌリン、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。好ましい充填剤は、２’－フコシルラクトース（２’－ＦＬ）及びジフコシルラクトース（ＤＦＬ）を含む混合物である。造粒加工した標準イヌリンは、好ましいイヌリンである。標準イヌリンは、１０～２０の平均の重合度（ＤＰ）を有する。好ましくない充填剤は、微結晶セルロース及びアルファ化デンプンである。

【００２６】
［本発明のバインダー］
バインダーは、製剤の成分を一緒に保持するために使用される賦形剤である（即ち、室温で固体である）。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。
【００２７】
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。
【００２８】
［本発明のマイクロカプセル］
マイクロカプセル化は、固体又は液体の活性成分を例えば１～９００μｍの直径を有する微粒子にカプセル化するための保護技術である。本発明の顆粒は、複数のマイクロカプセルを含む。したがって、顆粒のサイズは、とりわけマイクロカプセルのサイズに応じて変わる：比較的に大きいマイクロカプセルは、比較的大きな顆粒をもたらす。
【００２９】
マイクロカプセル化の一つの利点は、固体又は液体の活性成分が、完全に又はほぼコーティングされ、外部環境から隔離される点にある。マイクロカプセル化が、脂溶性活性成分を水分散性又は水溶性にすることがある。
【００３０】
噴霧乾燥は、脂溶性活性成分のマイクロカプセル化にとって好適な方法である。噴霧乾燥の前に、脂溶性活性成分は、少なくとも１種のカプセル化剤と混合される。それにより、通常エマルションが提供される。アラビアガムは、一般に使用されるカプセル化剤である。噴霧乾燥は、水を急速に留去して、粒子内を低温度に維持するので、それは、最も広く使用されているマイクロカプセル化技術の１つである。脂溶性ビタミンを含む噴霧乾燥済みのマイクロカプセルは、ＤＳＭ　Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、スイスで市販されている。ビタミンＡ、Ｄ、Ｅ、及びＫは、例示的な脂溶性ビタミンである。これには、エステルなどのそれらの誘導体が含まれる。
【００３１】
脂溶性ビタミンの混合物をカプセル化することは、かなり珍しいことである。一般的に、脂溶性ビタミンは別々にカプセル化される。複数の脂溶性ビタミンの混合物を提供する場合には、様々な種類のマイクロカプセルが混合される。
【００３２】
［本発明の混合物］
本発明の混合物は、連続溶融造粒に好適である。本発明の混合物は、連続溶融造粒に好適な器具（例えば、押出機）内に供給できる粉末混合物である。
【００３３】
湿式造粒とは対照的に、連続溶融造粒を行う際に、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、１０重量％未満、好ましくは８重量％未満、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、１０重量％未満、好ましくは８重量％未満、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。

【００３４】

本発明の混合物は、充填剤、バインダー及びマイクロカプセルを含む又はからなる。

【００３５】

充填剤は、サイズを大きくするのに必要である：それらは、充填剤、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４０重量％～９５重量％、より好ましくは６０重量％～９０重量％、そして最も好ましくは７０重量％～８０重量％の少なくとも１種の充填剤を含む。本発明の混合物は、複数の充填剤を含む。しかしながら、好ましくは、本発明は１種のみの充填剤を含んでもよい。それにより、充填剤は、好ましくは多糖であり、より好ましくは食物繊維であり、更により好ましくはイヌリンであり、そして最も好ましくは造粒加工したイヌリン粉末である。

【００３６】

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４：１～１０：１であり、より好ましくは５：１～１０：１であり、更により好ましくは６：１～９：１であり、そして最も好ましくは７：１～８：１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。本発明の混合物は、複数のバインダーを含むことがある。しかしながら、本発明の混合物は、１種のみのバインダーを含むのが好ましい。それにより、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であり、そして最も好ましくはソルビトールである。好ましいリボースは、Ｄ－リボースである。

【００３７】

本発明の混合物は、マイクロカプセルを含む。本発明の混合物を造粒する際に、一部のマイクロカプセルが、損傷することがある一定のリスクが存在する。このリスクは、押出機内に低剪断性の環境を作り出すことにより（例えば、好適な混練エレメントを選択することにより）軽減することができる。しかしながら、このリスクはまた、本発明の混合物中のマイクロカプセルの濃度を低下させることにより、低減することができる。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０．１重量％～５５重量％、より好ましくは１重量％～４０重量％、更により好ましくは１重量％～３０重量％、そして最も好ましくは５重量％～２０重量％のマイクロカプセルを含む。

【００３８】

一実施形態においては、本明細書に記載のマイクロカプセルは、少なくとも１種の脂溶性活性成分をカプセル化する。好ましい脂溶性活性成分は、脂溶性ビタミン及びプロ－ビタミンなどの脂溶性微量栄養素である。ベータカロチンは、脂溶性プロ－ビタミンの一例である。一実施形態においては、本発明の混合物は、１種類のマイクロカプセルのみを含む。しかしながら、好ましい一実施形態においては、本発明の混合物は、様々な種類のマイクロカプセルを含む。様々な種類のマイクロカプセルの場合においては、本発明の混合物は、好ましくは少なくとも２種、より好ましくは少なくとも３種、更により好ましくは少なくとも４種そして最も好ましくは少なくとも５種の脂溶性活性成分を含む。一実施形態においては、本発明の混合物は、ビタミンＡを含むマイクロカプセル、ビタミンＥを含むマイクロカプセル、ベータカロチンを含むマイクロカプセル、ビタミンＤを含むマイクロカプセル、及び／又はビタミンＫを含むマイクロカプセルを含む。好ましい一実施形態においては、本発明の混合物は、ビタミンＡのエステル（ビタミンＡアセテートなど）を含むマイクロカプセル、ビタミンＥのエステル（ビタミンＥアセテートなど）を含むマイクロカプセル、ベータカロチンを含むマイクロカプセル、ビタミンＤ３を含むマイクロカプセル、及び／又はビタミンＫ１を含むマイクロカプセルを含む。

【００３９】
［本発明の顆粒］
好ましい顆粒は、本発明の混合物を好ましくは二軸押出機を用いて、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。
【００４０】
本発明の混合物は、好ましくはマイクロカプセルである一次粒子を含む。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、好ましくは１ｍｍ～５ｍｍ、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。本発明の顆粒は、１０を超える、１００を超える、５００を超える、又は更に１０００を超えるマイクロカプセルを含むことがある。それぞれの顆粒が、１種類のマイクロカプセルのみを含むことがある。しかしながら、一実施形態においては、本発明の顆粒は、様々な種類のマイクロカプセルを含む。様々な種類のマイクロカプセルの場合においては、本発明の顆粒は、好ましくは少なくとも２種、より好ましくは少なくとも３種、更により好ましくは少なくとも４種、そして最も好ましくは少なくとも５種の脂溶性活性成分を含む。一実施形態においては、本発明の顆粒は、ビタミンＡを含むマイクロカプセル、ビタミンＥを含むマイクロカプセル、ベータカロチンを含むマイクロカプセル、ビタミンＤを含むマイクロカプセル、及び／又はビタミンＫを含むマイクロカプセルを含む。好ましい一実施形態においては、本発明の顆粒は、ビタミンＡのエステル（ビタミンＡアセテートなど）を含むマイクロカプセル、ビタミンＥのエステル（ビタミンＥアセテートなど）を含むマイクロカプセル、ベータカロチンを含むマイクロカプセル、ビタミンＤ３を含むマイクロカプセル、及び／又はビタミンＫ１を含むマイクロカプセルを含む。
【００４１】
一実施形態においては、本発明の顆粒は、充填剤、バインダー及びマイクロカプセルを含み、
顆粒が、顆粒の総重量を基準として、０．１重量％～５５重量％のマイクロカプセルを含み、及び
顆粒が、顆粒の総重量を基準として５重量％～１５重量％のバインダーを含み、及び
充填剤のバインダーに対する重量比が、４：１～１０：１であり、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
充填剤の溶融温度が、１５１℃～２４０℃である。
【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／又は水分散性のマイクロカプセル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、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（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得る。

【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。好ましい押出機の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に位置し、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、狭い又は広い混練ディスクを備える混練エレメントを有する。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．Ｖｅｒｃｒｕｙｓｓｅ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［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の図１を参照］。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。

【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）。分離された単位を得るために、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、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。

【００４８】

本発明の方法においては、二軸押出機のスクリュー構成は、通常、押出機が少なくとも１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１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、混錬エレメントを有する。前記混錬エレメントは、米国特許出願公開第２００５／００４１５２１号明細書に開示される混錬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°～９０°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°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枚の混錬ディスクの頂点ずれの角度を指す。例としては、「混錬ディスクが食い違い角３０°で配置される」という表現は、連続混錬ディスクの頂点ずれ角度が３０°であることを意味する。押出機の混練ゾーンに２枚を超える連続混錬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、混錬ディスクは、所定の食い違い角で配置される。

【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。

【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／又は混錬ゾーンは、好ましくは９０℃～２００℃の温度まで、より好ましくは１００℃～１８０℃の温度まで、そして最も好ましくは１１０℃～１７０℃の温度まで加熱される。

【００５１】

高温の顆粒を撹拌することは、好ましくない。高温の顆粒は、依然として比較的に柔らかく且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、混練後に少なくとも１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。

【００５２】

［実施例］

［実施例１（ビタミンプレミックス）］

実施例１においては、マイクロカプセルの混合物を含む粉末状のプレミックスを提供した。それぞれの種類のマイクロカプセルは、脂溶性ビタミン又は脂溶性ビタミンの前駆体を含んだ。全てのマイクロカプセルをＤＳＭ Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ（スイス）から得た。

【００５３】

実施例１で提供されるプレミックスは、ビタミンＡアセテート、ベータカロチン、ビタミンＤ３、ビタミンＥアセテート及びビタミンＫを含んだ。

【００５４】

［実施例２（バインダーとしてのリボース）］

実施例２においては、乾燥混合物の総重量を基準として、４７．１３重量％のイヌリンＯｒａｆｔｉ（登録商標）ＧＲ（充填剤）、１０重量％のＤ－リボース（バインダー）及び４２．８７重量％の実施例１のプレミックスを含む乾燥混合物を提供した。したがって、充填剤のバインダーに対する重量比は、４．７：１であった。

【００５５】

予備実験は、望ましい品質特性を備える顆粒を依然として生成できるＤ－リボースの可能な最低処理温度は約８０℃であることを示した。

【００５６】

Ｏｒａｆｔｉ（登録商標）ＧＲは、顆粒化したイヌリン粉末（平均重合度１０以上）であり、ドイツ、マンハイム（Ｍａｎｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ）のＢｅｎｅｏで入手可能である。その融点を１９０～１９５℃の範囲で測定する。

【００５７】
次に、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２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、スクリュー直が１６ｍｍを有した。押出機の同方向回転スクリューは、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。
【００５８】
実施例２においては、様々な温度スキームを用いて、５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１０４℃～１３０℃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、材料を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。
【００５９】
実施例２においては、押出機は、６０°の食い違い角で配置された３つの幅広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６０℃になった）。
【００６０】
５回全ての押出実験で、相応な顆粒を得た。しかしながら、適用した温度スキームに関係なく、得られた顆粒から油がにじみ出ており、一部のマイクロカプセルが押出プロセス中に損傷したことを示す。
【００６１】
[実施例３（バインダーとしてのソルビトール）]
実施例３においては、実施例２のプロセスを繰り返した。しかしながら、Ｄ－リボースの代わりに、ソルビトールをバインダーとして使用した。予備実験は、望ましい品質特性を備える顆粒を依然として生成できるソルビトールの可能な最低処理温度は、約８５℃（即ち、Ｄ－リボースよりも僅かに高い）であったことを示した。
【００６２】
実施例３においては、５回の押出実験を行った。実施例２と同様な温度スキーム及びスクリュー構成を適用した。
【００６３】
５回全ての実験で、相応な顆粒を得た。顆粒からにじみ出る油は少なく、ソルビトールがリボースよりも成績が良いことを示す。
【００６４】
次に、良好な水溶性顆粒を生成するのに必要なエネルギーを更に削減するために、様々なグレードのソルビトールを調べた。最も低い溶融エネルギーを有するソルビトールのグレードを決定するために、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）でサンプルを分析した。ソルビトールグレードＸｔａｂ３００Ｓ（Ｒｏｑｕｅｔｔｅ（登録商標）で入手可能）をバインダーとして使用する場合、良好な水溶性顆粒を生成するのに必要なエネルギーは、他のグレードよりも低い（下表参照）。
【００６５】

【表１】

ソルビトール グレード	溶融温度 (C)	溶融エネルギー (J/g)
Xtab300S	97.84	126.5
Xtab200S	97.81	161.7
P550SD	97.86	165.1
P650C	99.73	174.9
P300C	99.64	180.3
P100C	99.57	181.9

【００６６】
［実施例４（より多い充填剤：希釈の効果）］
実施例４においては、実施例３のプロセスを繰り返した。しかしながら、プレミックスを少なく、充填剤を多く使用した。実施例４の乾燥混合物は、乾燥混合物の総重量を基準として、７２．８５重量％のイヌリンＯｒａｆｔｉ（登録商標）ＧＲ（充填剤）、１０重量％のソルビトール（バインダー）及び１７．１５重量％の実施例１のプレミックスを含んだ。したがって、充填剤のバインダーに対する重量比は、約７．３：１であった。
【００６７】
実施例４においては、５回の押出実験を行った。実施例２の温度スキームを適用した。食い違い角３０°で配置した３つの混練ディスクを備える単一混練ゾーンからなるスクリュー構成を使用した。
【００６８】
５回全ての実験で、良質な顆粒を得た。目視では、油は顆粒からにじみ出ていなかった。実施例４は、マイクロカプセルを充填剤で希釈する利点を示す：押出機内に供給された混合物中のマイクロカプセルの濃度を下げると、マイクロカプセルにかかる応力が小さくなった。実施例４はまた、６０°未満の食い違い角を用いる利点も示す。
【００６９】
［実施例５（代替充填剤）］
実施例５においては、代替充填剤を試験した。どの充填剤が連続溶融押出に好適かを確かめるために、幾つかの充填剤をプラセボブレンド（充填剤９０％、バインダーとしてソルビトール１０％）として処理した。その試行は、ヒトミルクオリゴ糖（２’－フコシルラクトース、融点約２３０℃）、マンニトール（パーリトール（Ｐｅａｒｌｉｔｏｌ）１６０Ｃ、融点約１６５℃）、及びアルファ化デンプン（Ｌｙｃａｔａｂ　ＰＧＳ、融点約２５７℃）は、１時間を超える処理時間で顆粒を製造するのにも好適であることを示した。しかしながら、Ｌｙｃａｔａｂ　ＰＧＳで形成した顆粒は、溶解性が劣った。したがって、アルファ化デンプンは、好ましくない。造粒化されていないイヌリンも同様に好ましくない。イヌリンＨＳＩ（登録商標）（溶解性が高いイヌリン粉末）での試行は、トルク過負荷が発生して、１時間を超える処理時間を実現できなかった。微結晶セルロース（融点、約２５０℃）も同様に好ましくない。Ａｖｉｃｅｌ　ＰＨ２００は、水中で分散性であるが、それは水溶性ではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/082128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A23P10/25 A23P30/20
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)
A23P

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107 823 150 A (BEIJING SUWEI BIOTECHNOLOGY CO LTD) 23 March 2018 (2018-03-23) paragraph [0012] - paragraph [0019]; claims 1-3,7,9,10; examples 4,7	1-15
A	WO 2004/043165 A1 (GIVAUDAN SA [CH]; VIRGALLITO MARGARET T [US]; ZHANG JING [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) page 10, line 8 - page 11, line 2; claims 1,5,6	1-20
A	WO 2006/122021 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT] ET AL.) 16 November 2006 (2006-11-16) page 10, paragraph 4 - page 11, paragraph 4; figures 1,11	1-20

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 February 2023	14/02/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gaiser, Markus

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/082128

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 482 433 B1 (DEROOS KRIS BART [CH] ET AL) 19 November 2002 (2002-11-19) abstract; claims 2,31-33	1-15
A	CN 113 598 397 A (SIRIO PHARMA CO LTD) 5 November 2021 (2021-11-05) claims 1,3,4,6-8; examples	1-15
A	EP 1 972 202 A1 (UNILEVER NV [NL]; UNILEVER PLC [GB]) 24 September 2008 (2008-09-24) claims 1,2; example 1	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/082128

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 107823150 A	23-03-2018	NONE	
WO 2004043165 A1	27-05-2004	AU 2003277788 A1	03-06-2004
		EP 1583431 A1	12-10-2005
		US 2006035008 A1	16-02-2006
		WO 2004043165 A1	27-05-2004
WO 2006122021 A1	16-11-2006	AU 2006244213 A1	16-11-2006
		AU 2010212296 A1	02-09-2010
		BR PI0608609 A2	19-01-2010
		CA 2607624 A1	16-11-2006
		CN 102552162 A	11-07-2012
		EP 1881819 A1	30-01-2008
		JP 5400377 B2	29-01-2014
		JP 2008540540 A	20-11-2008
		KR 20080007357 A	18-01-2008
		KR 20130135403 A	10-12-2013
		MA 29465 B1	02-05-2008
		NZ 562304 A	25-06-2010
		NZ 585116 A	22-12-2011
		TN SN07415 A1	17-03-2009
		US 2010152299 A1	17-06-2010
		US 2012077879 A1	29-03-2012
		WO 2006122021 A1	16-11-2006
US 6482433 B1	19-11-2002	AT 292393 T	15-04-2005
		BR 0002932 A	30-01-2001
		CA 2313011 A1	30-12-2000
		DE 60019199 T2	09-03-2006
		JP 4658291 B2	23-03-2011
		JP 2001072773 A	21-03-2001
		SG 86410 A1	19-02-2002
		US 6482433 B1	19-11-2002
		ZA 200003120 B	02-01-2001
CN 113598397 A	05-11-2021	NONE	
EP 1972202 A1	24-09-2008	AT 433673 T	15-07-2009
		EP 1972202 A1	24-09-2008
		ES 2327296 T3	27-10-2009
		PL 1972202 T3	30-11-2009
		US 2008226772 A1	18-09-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

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,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,IT,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 ５７６， 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， ４３０３ カイザーアウークシュト， ヴルミスヴェク ５７６， 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， ４３０３ カイザーアウークシュト， ヴルミスヴェク ５７６， 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， ４３０３ カイザーアウークシュト， ヴルミスヴェク ５７６， 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 LB10 LE03 MD23 MD24 MD26 MD28 MD32 MD33 MD47 ME14 MF02 MF04 MF08

4B035 LE01 LG04 LG16 LG17 LG19 LG20 LP01 LP32 LP36