

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7331322号**  
**(P7331322)**

(45)発行日 令和5年8月23日(2023.8.23)

(24)登録日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(51)国際特許分類

B 0 1 J	13/04 (2006.01)	F I	B 0 1 J	13/04
A 6 1 K	31/525 (2006.01)		A 6 1 K	31/525
A 6 1 K	9/50 (2006.01)		A 6 1 K	9/50
A 6 1 K	47/36 (2006.01)		A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/44 (2017.01)		A 6 1 K	47/44

請求項の数 7 (全9頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-518603(P2020-518603)  
 (86)(22)出願日 平成30年10月30日(2018.10.30)  
 (65)公表番号 特表2021-501676(P2021-501676)  
 A)  
 (43)公表日 令和3年1月21日(2021.1.21)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/079662  
 (87)国際公開番号 WO2019/086425  
 (87)国際公開日 令和1年5月9日(2019.5.9)  
 審査請求日 令和3年5月6日(2021.5.6)  
 (31)優先権主張番号 17199806.5  
 (32)優先日 平成29年11月3日(2017.11.3)  
 (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 アセット ビ  
 - . ブイ .  
 D S M I P A S S E T S B . V .  
 オランダ国, 6411 ティーイー ヘ  
 -レン, ヘット オーバールーン 1  
 Het Overloon 1, NL-  
 6411 TE Heerlen, Net  
 herlands  
 (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】 新規の送達系

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項1】**

- (a) 少なくとも1つの水溶性ビタミンを含む固体コアと、
- (b) 架橋された少なくとも1つの発酵性バイオポリマーを含む内側コーティングと、
- (c) 胃条件に対して耐性があり、且つ小腸において放出性である外側コーティングとからなる送達系であって、

前記発酵性バイオポリマーは、アルギメント、ペクチン、シクロデキストリン及び他のガムからなる群から選択され、

前記外側コーティングは、シェラック、メタクリレートコポリマー及び脂肪からなる群から選択され、

前記固体コアは、前記送達系の全重量を基準として50~85重量%であり、

前記内側コーティングは、前記送達系の全重量を基準として1~20重量%であり、

前記外側コーティングは、前記送達系の全重量を基準として1~30重量%である、送達系。

**【請求項2】**

前記固体コアがビタミンB2を含む、請求項1に記載の送達系。

**【請求項3】**

前記内側コーティングがMg及び/又はCaイオンで架橋されている、請求項1又は2に記載の送達系。

**【請求項4】**

バッチ式で実行される、請求項 1 ~ 3のいずれか一項に記載の送達系の製造方法。

**【請求項 5】**

連続的に実行される、請求項 1 ~ 3のいずれか一項に記載の送達系の製造方法。

**【請求項 6】**

請求項 1 ~ 3のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの送達系を用いた、プレミックスの製造方法。

**【請求項 7】**

請求項 1 ~ 3のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの送達系を含むプレミックス。

**【発明の詳細な説明】**

**【0001】**

10

本発明は、大腸のための水溶性ビタミン（すなわち、ビタミン B 群（特に B 2））の新規の送達系に関する。これらの栄養成分は、単胃動物（例えば、ブタ及び家禽、並びに魚類など）、特にヒトにおいて、腸及び代謝の健康のために有用である。

**【0002】**

ここ数年間、腸の健康を促進する製品に対する消費者の関心の増大を観察することができた。多数の新しい製品が市場に現れ、消費者に広く受け入れられた。

**【0003】**

また、代謝及び免疫、並びに肥満症、炎症、心血管疾患及び糖尿病に対する腸内細菌叢の潜在的効果についての研究も増えてきた。

**【0004】**

20

リボフラビン（ビタミン B 2）は、大腸に送達されると、健康な腸のマーカー種であるフィーカリバクテリウム・プラウスニッティ（*Faecalibacterium prausnitzii*）の成長に対して有益な効果を有することが知られている。欧州特許第 2914135 号明細書には、*F.* (*F. Prausnitzii*) の選択的刺激のためのリボフラビンの使用が記載されている。しかしながら、大腸に到達する前に大部分が既に破壊又は吸収されるので、非常に高投与量のリボフラビンが必要とされる。

**【0005】**

小腸又は大腸における放出は、通常、徐放性カプセル又は錠剤を用いて達成される。活性物質は、徐放性をもたらす 1 つ又は複数のコーティングでコーティングされたカプセル又は錠剤内に取り込まれる。しかしながら、送達系としての錠剤及びカプセルにはいくつかの欠点がある。単一の錠剤又はカプセル内に取り込むことができる活性剤の量は、使用可能な容積によって制限される。特に、非常に若い患者及び高齢患者は、錠剤又はカプセルを嚥下するのが困難である。カプセル及び錠剤の胃内の滞留時間は非常に可変的であり、且つ放出は極めて時間通りであり、これにより、活性剤の非常に高い局所濃度がもたらされる可能性があり、悪影響を引き起こし得る。

30

**【0006】**

粉末、顆粒、小ビーズ又はペレットのような多微粒子形態は、これらの欠点を克服する。しかしながら、多微粒子剤形上に徐放性コーティングを適用するのは、錠剤又はカプセルと比べて比表面積がより大きいために困難である。均一に分布した十分な厚さのコーティング層を達成するために、必要とされるコーティング材料の量は錠剤又はカプセルよりもはるかに多く、ペイロードに利用可能な空間が低減される。

40

**【0007】**

小腸での放出に適したコーティング材料は、多くの場合、pH 感受性ポリマーを含む。このアプローチは、胃（pH 1.5 ~ 3.5）及び小腸（pH 5.5 ~ 6.8）から大腸（6.4 ~ 7.0）へと次第に上昇する G I T 内の pH 勾配の存在を利用する。最も一般的に使用される pH 依存性ポリマーはアクリル酸及びセルロースの誘導体である。種々の pH 依存性コーティングポリマーには、酢酸フタル酸セルロース（CAP）（Aquat eric (登録商標)）、ポリ酢酸フタル酸ビニル（PVAP）（Coateric (登録商標)）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、及びメタクリレートコポリマー又は Eudragit として一般的に知られているメタクリル酸コポ

50

リマーが含まれる。

【0008】

pH感受性コーティング技術の重要な制限は、コーティングが溶解し始める可能性のある場所及び環境の不確実性である。腸溶コーティングだけでは、GI運動の変動のために小腸における早期の薬物放出をもたらすことがあり得る。

【0009】

結腸領域における薬物放出の機序としてGI細菌叢を使用することは、これまで研究者の強い関心を引いてきた。細菌はGI管全体に分布しているが、その大部分は遠位腸 (distal gut) に存在する。結腸細菌は嫌気的な性質であることが多い、上部GI管における消化を逃れた炭水化物及びタンパク質などの内在性基質及び外来性基質の両方を代謝することができる酵素を分泌する。植物（例えば、ペクチン、グーガム、イヌリン）、動物（例えば、キトサン、コンドロイチン硫酸）、藻類（例えば、アルギネート）又は微生物（例えば、デキストラン）起源の天然に存在する多糖類が結腸ターゲティングのために研究された。これらは、バクテロイデス (bacteroides) 及びビフィズス菌 (bifidobacteria) のような糖分解種によって結腸細菌叢で単糖に分解される。[ Jose, S., K. Dhanya, T. A. Cinu, J. Litty and A. J. Chacko (2009). "Colon targeted drug delivery: different approaches." J. Young Pharm. 1(1): 13 - 19 ]。

10

【0010】

大腸で特異的に分解されるが、これらのポリマーの多くは親水性の性質であり、上部GI条件への暴露下で膨潤し、早期の薬物放出が引き起こされる。さらに、これらの発酵性ポリマーは、通常、溶液中で非常に高い粘度を示し、これにより、より高い濃度での処理が困難又は不可能になる。

20

【0011】

発酵性バイオポリマーは、カプセル化マトリックスとして使用されている。マトリックスカプセル化において、活性物質は、保護マトリックス、この場合は発酵性バイオポリマーの中に均一に分配される。しかしながら、マトリックスカプセル化は、いくつかの重大な欠点を有する。バイオポリマーは高粘度のために、例えば、スプレー乾燥又はゲルカプセル化におけるマトリックス溶液は非常に希薄であり、それにより、乾燥が困難且つ高価になる。マトリックスカプセル化におけるペイロードは比較的低い（通常、50%未満）。

30

【0012】

ここで、本発明の目標は、水溶性ビタミン（すなわち、ビタミンB群（特に、B2））の有効性及び効力が改善されるように、胃及び小腸を通る輸送の間（大腸で放出される前の）の水溶性ビタミン（すなわち、ビタミンB群（特に、B2））の安定性を改善するための改善された多微粒子送達系（製剤）を見出すことであった。

【0013】

さらに、新規の送達系は、簡単且つ工業に適用可能な方法で製造できなければならない。

40

【0014】

少なくとも1つの栄養剤 (nutraceutical) を含む固体コアを特定の内側コーティング及び特定の外側コーティングでコーティングすると、送達系は改善された特性を有することが見出された。さらに、送達系は、バッチ式プロセスにおいても連続的プロセスにおいても製造することができる。

【0015】

本発明に従う新規の送達系（DS）は、

- (a) 少なくとも1つの水溶性ビタミン（特に、ビタミンB2）を含む固体コアと、
- (b) 架橋された少なくとも1つの発酵性バイオポリマーを含む内側コーティングと、
- (c) 胃条件に対して耐性があり、且つ小腸において放出性である外側コーティングとからなる。

50

**【 0 0 1 6 】**

コア内にある活性物質は水溶性ビタミン、特にビタミンB群であり、より好ましくはビタミンB<sub>2</sub>である。

**【 0 0 1 7 】**

必要とされる場合、又は希望される場合、他の栄養剤をコア（又はコーティング）内に取り込むことができる。栄養剤は、動物において健康上の利益を提供する化合物である。

**【 0 0 1 8 】**

本発明において好ましい栄養剤は、有機酸、オメガ3脂肪酸、オメガ6脂肪酸、オメガ8脂肪酸、長鎖脂肪酸、ポリフェノール（例えば、レスベラトロール又はゲニステインなど）、プレバイオティクス、プロバイオティクス、精油、及び抗菌ペプチドである。

10

**【 0 0 1 9 】**

したがって、本発明は、固体コアが、有機酸、オメガ3脂肪酸、オメガ6脂肪酸、オメガ8脂肪酸、長鎖脂肪酸、ポリフェノール（例えば、レスベラトロール又はゲニステインなど）、プレバイオティクス、プロバイオティクス、精油、及び抗菌ペプチドからなる群から選択される少なくとも1つの栄養剤を含む送達系（DS）である、送達系（DS1）に関する。

**【 0 0 2 0 】**

好ましい有機酸は、短鎖脂肪酸（SCFA）及びその塩である。

**【 0 0 2 1 】**

短鎖脂肪酸は、2～6個の炭素原子を有する脂肪酸である。本発明との関連では、SCFAは、以下の：ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、及びイソ吉草酸、並びにこれらの酸の塩である。特に好ましいのは、プロピオン酸及びその塩である。

20

**【 0 0 2 2 】**

本発明との関連で最も好ましい水溶性ビタミンはビタミンB<sub>2</sub>（リボフラビン）である。

**【 0 0 2 3 】**

したがって、本発明は、水溶性ビタミンがビタミンB<sub>2</sub>である送達系（DS）又は（DS1）である、送達系（DS2）に関する。

**【 0 0 2 4 】**

さらに、本発明の別の実施形態は、活性成分（栄養剤）としてビタミンB<sub>2</sub>のみを含む送達系に関する。これは、送達系（固体コア及びコーティング）が、有機酸、オメガ3脂肪酸、オメガ6脂肪酸、オメガ8脂肪酸、長鎖脂肪酸、ポリフェノール（例えば、レスベラトロール又はゲニステインなど）、プレバイオティクス、プロバイオティクス、精油、及び抗菌ペプチドからなる群から選択される任意の他の栄養剤を含まないことを意味する。

30

**【 0 0 2 5 】**

したがって、本発明は、送達系（固体コア及びコーティング）が有機酸、オメガ3脂肪酸、オメガ6脂肪酸、オメガ8脂肪酸、長鎖脂肪酸、ポリフェノール（例えば、レスベラトロール又はゲニステインなど）、プレバイオティクス、プロバイオティクス、精油、及び抗菌ペプチドからなる群から選択される任意の他の栄養剤を含まない送達系（DS）、（DS1）又は（DS2）である、送達系（DS3）に関する。

**【 0 0 2 6 】**

本発明に従う送達系は、定義される基準を満たすことが必要である内側コーティングを含む。内側コーティング（発酵性バイオポリマー）に適した材料は、例えば、アルギネット、キトサン、ペクチン、シクロデキストリン、及び他のガムである。内側コーティングのための好ましいコーティング材料は、アルギネット又はペクチンである。

40

**【 0 0 2 7 】**

内側コーティングは架橋されている。これは、周知の架橋化合物によって行うことができる。アルギネットが使用される場合、これは、Mg及び/又はCaイオンによって（塩の使用によって）行うことができる。架橋剤は、内側コーティングに適用された後、又はそれと同時に、固体コア上に噴霧することができる。又は、架橋剤を含む溶液内に、コーティングされた粒子を浸漬することができる。

50

**【 0 0 2 8 】**

好ましくは、架橋剤は、内側コーティング層に適用された後に粒子上に噴霧される。

**【 0 0 2 9 】**

本発明の別の利点は、本発明に従う新規の送達系の製造をパッチ式で及び連続的に実行できることにある。従来技術から知られている系とは対照的に、このような製品の工業生産も考慮して、これは大きな利点である。プロセスの詳細は以下に開示される。

**【 0 0 3 0 】**

したがって、本発明は、内側コーティングの材料が、アルギネット、キトサン、ペクチン、シクロデキストリン、及び他のガムからなる群から選択された送達系（D S）、（D S 1）、（D S 2）又は（D S 3）である、送達系（D S 4）に関する。 10

**【 0 0 3 1 】**

したがって、本発明は、内側コーティングの材料がアルギネット又はペクチンである送達系（D S 4）である、送達系（D S 4'）に関する。

**【 0 0 3 2 】**

内側コーティング層は、コアを（程度の差はあるが）完全に被覆している。理想的に、内側コーティングの層は、固体コア上に適用されたときに（程度の差はあるが）同じ厚さを有する。

**【 0 0 3 3 】**

通常、内側コーティング層の厚さは少なくとも $5\text{ }\mu\text{m}$ であり、且つ $20\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。好ましくは、内側コーティング層の厚さは、 $5\text{ }\mu\text{m} \sim 10\text{ }\mu\text{m}$ である。 20

**【 0 0 3 4 】**

したがって、本発明は、内側コーティング層の厚さが $5\text{ }\mu\text{m} \sim 10\text{ }\mu\text{m}$ である送達系（D S）、（D S 1）、（D S 2）、（D S 3）、（D S 4）又は（D S 4'）である、送達系（D S 5）に関する。

**【 0 0 3 5 】**

内側コーティング層は、少なくとも1つの架橋剤によって架橋される。任意の適切な架橋剤を使用することができる。非常に適切であり、したがって好ましいのは、Mg及びCaイオン（これらは塩の形態で添加される）である。

**【 0 0 3 6 】**

したがって、本発明は、内側コーティング層が少なくとも1つの架橋剤（好ましくはMg及び/又はCaイオン）によって架橋された送達系（D S）、（D S 1）、（D S 2）、（D S 3）、（D S 4）、（D S 4'）又は（D S 5）である、送達系（D S 6）に関する。 30

**【 0 0 3 7 】**

したがって、本発明は、架橋された内側コーティング層がアルギン酸Na又はペクチンNaである送達系（D S）、（D S 1）、（D S 2）、（D S 3）、（D S 4）、（D S 4'）、（D S 5）又は（D S 6）である、送達系（D S 7）に関する。

**【 0 0 3 8 】**

本発明に従う送達系は、定義される基準を満たすことが必要である外側コーティングを含む。外側コーティングの基準を満たす適切な材料は、例えば、シェラック、メタクリレートコポリマー及び脂肪である。 40

**【 0 0 3 9 】**

したがって、本発明は、外側コーティングの材料が、シェラック、メタクリレートコポリマー及び脂肪からなる群から選択された送達系（D S）、（D S 1）、（D S 2）、（D S 3）、（D S 4）、（D S 4'）、（D S 5）、（D S 6）又は（D S 7）である、送達系（D S 8）に関する。

**【 0 0 4 0 】**

外側コーティング層は、内側コーティングを（程度の差はあるが）完全に被覆している。理想的に、外側コーティングの層は、内側コーティング上に適用されたときに（程度の差はあるが）同じ厚さを有する。 50

**【 0 0 4 1 】**

通常、外側層の厚さは少なくとも  $10 \mu\text{m}$  であり、且つ通常  $30 \mu\text{m}$  未満である。好ましくは、外側コーティング層の厚さは、 $10 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$  である。

**【 0 0 4 2 】**

したがって、本発明は、外側コーティング層の厚さが  $10 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$  である送達系 (DS)、(DS1)、(DS2)、(DS3)、(DS4)、(DS4')、(DS5)、(DS6)、(DS7) 又は (DS8) である、送達系 (DS9) に関する。

**【 0 0 4 3 】**

本発明に従う送達系の固体コアは通常、送達系の全重量を基準として  $10 \sim 85$  重量%、好ましくは  $50 \sim 75$  重量% である。

10

**【 0 0 4 4 】**

したがって、本発明は、送達系の固体コアが、送達系の全重量を基準として  $10 \sim 85$  重量%、好ましくは  $50 \sim 75$  重量% である送達系 (DS)、(DS1)、(DS2)、(DS3)、(DS4)、(DS4')、(DS5)、(DS6)、(DS7)、(DS8) 又は (DS9) である、送達系 (DS10) に関する。

**【 0 0 4 5 】**

本発明に従う送達系の内側コーティングは通常、送達系の全重量を基準として  $1 \sim 20$  重量%、好ましくは  $1 \sim 10$  重量% である。

**【 0 0 4 6 】**

したがって、本発明は、送達系の内側コーティングが、送達系の全重量を基準として  $10 \sim 85$  重量%、好ましくは  $1 \sim 10$  重量% である送達系 (DS)、(DS1)、(DS2)、(DS3)、(DS4)、(DS4')、(DS5)、(DS6)、(DS7)、(DS8)、(DS9) 又は (DS10) である、送達系 (DS11) に関する。

20

**【 0 0 4 7 】**

本発明に従う送達系の外側コーティングは通常、送達系の全重量を基準として  $1 \sim 30$  重量%、好ましくは  $15 \sim 30$  重量% である。

**【 0 0 4 8 】**

したがって、本発明は、送達系の外側コーティングが、送達系の全重量を基準として  $1 \sim 30$  重量%、好ましくは  $15 \sim 30$  重量% である送達系 (DS)、(DS1)、(DS2)、(DS3)、(DS3')、(DS3'')、(DS4)、(DS5)、(DS5')、(DS6)、(DS7)、(DS8)、(DS9)、(DS10) 又は (DS11) である、送達系 (DS12) に関する。

30

**【 0 0 4 9 】**

本発明に従う送達系は、最大  $2 \text{ mm}$ までのサイズであり得る。サイズは、粒子の最長直径によって画定される。粒子の形状は、本発明の本質的な特徴ではない。また、粒子のサイズ分布も本質的ではない。粒子のサイズ及び形状は、主に、送達系の固体コアによって画定される。送達系の使用に応じて、サイズを調整することができる。

**【 0 0 5 0 】**

本発明に従う送達系は、周知の技術によって製造される。

**【 0 0 5 1 】**

通常、最初のステップで固体コアが製造され、次に、内側及び外側コーティングが適用される。

40

**【 0 0 5 2 】**

上記で開示されるように、新規の送達系の主な利点の 1 つ（送達系の特性以外に）は送達系の製造方法にある。新規の送達系は、バッチ式で又は連続的に製造することができる。

**【 0 0 5 3 】**

バッチ式で製造する場合、新規の粒子は、次のように製造することができる：  
第 1 のステップでは、スプレー乾燥プロセスによって固体コアが製造され、第 2 のステップでは、スプレーコーティングによって固体コア（第 1 のステップで得られる）が内側コーティングのコーティング材料でコーティングされ、次に架橋剤が粒子上に噴霧される。

50

第3のステップでは、前述のステップで得られた粒子上に外側コーティングが噴霧され、最後に粒子が乾燥される。

#### 【0054】

この方法の利点は、各ステップを同じ装置（スプレーコーター）で実行することができ、技術的努力が軽減されることである。すなわち、それでもまず固体コアを製造し、それを貯蔵し、次にそれをコーティングすることが可能である。

#### 【0055】

新規の送達系を製造する方法の別の選択肢は連続プロセスであり、まず固体コアが製造され、次にコーティングステップが実行されて、次々と粒子上に噴霧する。これらのプロセスは工業規模で適用するために理想的である。

10

#### 【0056】

したがって、本発明は、粒子（DS）、（DS1）、（DS2）、（DS3）、（DS3'）、（DS3''）、（DS4）、（DS5）、（DS5'）、（DS6）、（DS7）、（DS8）、（DS9）、（DS10）、（DS11）又は（DS12）のいずれかの製造方法（P）にも関し、この方法はバッチ式で実行される。

#### 【0057】

したがって、本発明は、粒子（DS）、（DS1）、（DS2）、（DS3）、（DS3'）、（DS3''）、（DS4）、（DS5）、（DS5'）、（DS6）、（DS7）、（DS8）、（DS9）、（DS10）、（DS11）又は（DS12）のいずれかの製造方法（P1）にも関し、この方法は連続的に実行される。

20

#### 【0058】

本発明に従う新規の送達系（DS）、（DS1）、（DS2）、（DS3）、（DS3'）、（DS3''）、（DS4）、（DS5）、（DS5'）、（DS6）、（DS7）、（DS8）、（DS9）、（DS10）、（DS11）及び／又は（DS12）はそれ自体で使用することもできるし、又は適用形態に取り込むこともできる。

#### 【0059】

新規の送達系（DS）、（DS1）、（DS2）、（DS3）、（DS3'）、（DS3''）、（DS4）、（DS5）、（DS5'）、（DS6）、（DS7）、（DS8）、（DS9）、（DS10）、（DS11）及び／又は（DS12）は、任意の栄養補助食品、食品、飼料製品、パーソナルケア製品又は医薬品において、それ自体で使用することができる。

30

#### 【0060】

また新規の送達系（DS）、（DS1）、（DS2）、（DS3）、（DS3'）、（DS3''）、（DS4）、（DS5）、（DS5'）、（DS6）、（DS7）、（DS8）、（DS9）、（DS10）、（DS11）及び／又は（DS12）はプレミックス製剤の一部であってもよく、これは次に、任意の栄養補助食品、食品、飼料製品、パーソナルケア製品又は医薬品を配合するために使用することができる。

#### 【0061】

また本発明は、少なくとも1つの送達系（DS）、（DS1）、（DS2）、（DS3）、（DS3'）、（DS3''）、（DS4）、（DS5）、（DS5'）、（DS6）、（DS7）、（DS8）、（DS9）、（DS10）、（DS11）又は（DS12）を用いた、プレミックス、栄養補助食品、食品、飼料製品、パーソナルケア製品又は医薬品の製造方法にも関する。

40

#### 【0062】

また本発明は、少なくとも1つの送達系（DS）、（DS1）、（DS2）、（DS3）、（DS3'）、（DS3''）、（DS4）、（DS5）、（DS5'）、（DS6）、（DS7）、（DS8）、（DS9）、（DS10）、（DS11）又は（DS12）を含むプレミックス、栄養補助食品、食品、飼料製品、パーソナルケア製品又は医薬品にも関する。

#### 【0063】

50

以下の実施例は、本明細書において特許請求される本発明の特定の実施形態を説明するのに役立つ。全ての割合は重量に関して与えられ、温度は全て摂氏温度で与えられる。

#### 【0064】

##### [実施例]

##### [実施例1：]

12 g のアルギン酸Na (grindsted アルギン酸ナトリウム) を 568 g の水中に 50 度攪拌しながら溶解させた。1.5 g の塩化Ca二水和物を 148.5 g の水中に溶解させた。80 g の粒状リボフラビン (B2 Universal, DSM) を流動床処理装置 (WFP mini, DMR, Wurster 構成) に充填した。全てのコーティングステップを約 40 の製品温度で実施した。まずアルギネート溶液を流動化リボフラビン粒上に噴霧した。アルギネート溶液を噴霧した後、補給チューブを水で簡単に洗浄した。塩化Ca溶液を 40 度硬化のために内側コーティング上に噴霧した。溶液を硬化させた後、固体分が 25 % の 117 g の水性シェラック調製物 (Aquagold SSB, Stroeiver) を外側コーティングとして噴霧した。シェラックを噴霧した後、流動床で製品を乾燥させた。103 g のコーティングされた顆粒が得られた。

10

#### 【0065】

最終のコーティングされた顆粒の組成は、60 % のリボフラビン、9 % のアルギネート、1 % の塩化Ca及び30 % のシェラックであった。

#### 【0066】

U.S.P.-4 (SOTAX) 装置を用いて、37.5 の 0.1 N の HCl により胃条件下でのリボフラビンの保護を検査した。1時間後に、20 % 未満のリボフラビンが放出された。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P	3/02 (2006.01)	F I	A 6 1 P	3/02	1 0 6
A 2 3 L	5/00 (2016.01)		A 2 3 L	5/00	F
A 2 3 L	33/15 (2016.01)		A 2 3 L	33/15	
			A 2 3 L	5/00	C

## (72)発明者 フンダ，エルガー

スイス，4303 カイーザーアワークシュト，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 クラインツ，オディール

スイス，4303 カイーザーアワークシュト，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 シュタイネル，ロベルト

スイス，4303 カイーザーアワークシュト，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 井上 恵理

## (56)参考文献

特表2017-532050 (JP, A)  
特開2014-058502 (JP, A)  
特開2004-123636 (JP, A)  
特開2004-018443 (JP, A)  
特開2014-139200 (JP, A)

MESSAOUD, G. B. et al. , PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF ALGINATE/SHELLAC AQUEOUS-CORE CAPSULES: INFLUENCE OF MEMBRANE ARCHITECTURE ON RIBOFLAVIN RELEASE , CARBOHYDRATE POLYMERS , (2016), vol.144 , pp.428-437 , <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.081>

MOHAMMAD A. K. Z. et al. , MICROENCAPSULATION OF PROBIOTICS BY CALCIUM ALGINATE-GELATINIZED STARCH WITH CHITOSAN COATING AND EVALUATION OF SURVIVAL IN SIMULATED HUMAN GASTRO-INTESTINAL CONDITION , IRANIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH , 2014年 , (2014), vol.13 , pp.843 , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4177644/pdf/ijpr-13-843.pdf>

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

B 0 1 J 1 3 / 0 2 - 1 3 / 2 2  
B 0 1 J 1 7 / 0 0 - 1 7 / 5 6  
A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9  
A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 4 7 / 6 9  
C 0 8 K 3 / 0 0 - 1 3 / 0 8  
C 0 8 L 1 / 0 0 - 1 0 1 / 1 4  
C 1 1 B 1 / 0 0 - 1 5 / 0 0  
C 1 1 C 1 / 0 0 - 5 / 0 2  
A 0 1 N 1 / 0 0 - 6 5 / 4 8  
A 0 1 P 1 / 0 0 - 2 3 / 0 0  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
C A p l u s ( S T N )