

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5295781号
(P5295781)

(45) 発行日 平成25年9月18日 (2013.9.18)

(24) 登録日 平成25年6月21日 (2013.6.21)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/46	(2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 10 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-551871 (P2008-551871)
 (86) (22) 出願日 平成19年1月25日 (2007.1.25)
 (65) 公表番号 特表2009-524633 (P2009-524633A)
 (43) 公表日 平成21年7月2日 (2009.7.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/000254
 (87) 国際公開番号 W02007/085835
 (87) 国際公開日 平成19年8月2日 (2007.8.2)
 審査請求日 平成22年1月19日 (2010.1.19)
 (31) 優先権主張番号 0601498.9
 (32) 優先日 平成18年1月25日 (2006.1.25)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 510303567
 プロバイオ エーエスエー
 ノルウェー、エヌー 9008 トロムセ、
 フリチョフ ナンセンズ プラス 6
 (74) 代理人 110000040
 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
 (72) 発明者 ハウグ、イングリルド
 ノルウェー、エヌー 7491 トロンヘイム、
 エヌティーエヌユー、ノビボル
 (72) 発明者 ドラゲット、クルト、インガー
 ノルウェー、エヌー 7491 トロンヘイム、
 エヌティーエヌユー、ノビボル

審査官 辰己 雅夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チュアブルカプセル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水相がゲル化され、かつ、油相が魚油を含む水中油型乳剤またはそのような乳剤の油滴含有乾燥残渣を封入したカプセルシェルを含み、総重量が、0.25～3gである経口投与可能なチュアブルカプセル。

【請求項 2】

前記水相が、ゼラチン、多糖類、およびそれらの混合物から選択されるゲル化剤を含む、請求項 1 に記載のカプセル。

【請求項 3】

前記水相が、ゼラチンおよびカラギーナンを含む、請求項 1 または 2 に記載のカプセル

10

【請求項 4】

キシリトールを少なくとも 1 重量%含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 5】

柑橘類香味料を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 6】

前記水相が水溶性ビタミンを含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のカプセル。

【請求項 7】

水相がゲル化され、かつ、油相が魚油を含む水中油型乳剤の使用であって、経口投与可

20

能な、医薬品または栄養補助食品のチュアブルカプセル製造用の前記乳剤の使用であって、前記乳剤またはその乾燥残渣が前記カプセル中に封入され、前記カプセルが、油状の生理学的に有益な物質の投与に使用するものであり、前記カプセルの総重量が、0.25～3gである水中油型乳剤の使用。

【請求項 8】

ヒトの治療方法において用いるための請求項 1～6 のいずれか一項に記載のカプセルであって、前記カプセルが、油状または油に溶解した有効量の活性物質を含み、前記方法が、前記カプセルの経口投与を含むカプセル。

【請求項 9】

前記活性物質が鎮痛剤である、請求項 8 に記載のカプセル。

10

【請求項 10】

前記活性物質がトリグリセリドである、請求項 8 に記載のカプセル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生理学的に許容できる脂肪酸エステル油を含有するチュアブルカプセルの形態で経口投与するための組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

本明細書において使用する用語、脂肪酸エステル油は、アシルグリセリドおよびリン脂質、すなわちエステル基によって「アルコール」（例えば、ポリオール）残基に結合した脂肪酸側鎖を含む化合物のことをいう。そのような化合物は、重要な食事由来の脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸（PUFA類）、とりわけ必須脂肪酸である。これらは、必須脂肪酸、例えば、減量食事療法に使用し得る共役リノール酸（CLA）の食事由来の代替源ともなる。特に重要な必須脂肪酸としては、エイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）などの - 3、 - 6 および - 9 酸が挙げられる。栄養補助食品および医薬品に通常使用される他の脂肪酸としては、アラキドン酸（AA）、リノレン酸（ALA）、共役リノレン酸（CLN）、ジホモリノレン酸（DGLA）およびリノレン酸（GLA）が挙げられる。そのような脂肪酸は、一般的には 12～26 個の炭素、より一般的には 16～22 個の炭素を含み、且つ、飽和またはモノ - もしくは

20

30

【0003】

典型的な食事由来のそのような脂肪酸エステル油には、動物、魚、植物または微生物のトリグリセリドおよびリン脂質などの脂質、中でもトリグリセリドの脂質が挙げられる。しかし、モノまたはジグリセリドも、例えば、低アルキル（例としては、C₁₋₆アルキル、例えば、エチル）エステルといった他のエステル類、並びに遊離脂肪酸または生理学的に許容できるそれらの塩および脂肪酸エステルワックスと同様に使用することができる。特に重要な供給源は、魚油、特に、タラ肝油、ハリバ肝油などの油分の多い魚油であり、これは、これらが - 3、 - 6 および - 9 脂肪酸に富むためである。

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかし、幼児期に、魚油を食べさせられた人ならば、その味、食感、そして臭いがひどいものであり得ることを思い出すであろう。これは、一つには、魚油の酸化されやすい性質が原因である。そのため、脂肪酸エステル油は、ソフトゲルケーシング内に液体油を含むカプセル状で投与される傾向にある。そのようなカプセルケーシングは、通常、哺乳類のゼラチン、典型的にはブタまたはウシ由来のゼラチンから作られる。適量の油を送達するには、カプセルは大きめになりがちで、実際、若年者や高齢者にとって嚥下困難となるほど大きくなる傾向がある。その結果、多くの場合、摂取に際してカプセルを噛み砕くことが必要となり、口内で破裂し、不快な味の油内容物が放出される。

50

【 0 0 0 5 】

よって、脂肪酸エステル油用の改良経口投与剤形、特に、咀嚼に際し相当量の油を放出することのないチュアブルカプセルが依然として求められている。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

我々は、そのようなチュアブルカプセルは、水相をゲル化した水中油型乳剤の形態で内容物を提供することによって作製されることを見出した。このようにすれば、たとえシェルが口中で破裂しても、乳剤から油が著しく放出される前に、その内容物が嚥下される。

【 0 0 0 7 】

よって、本発明は、一態様によると、水相がゲル化された水中油型乳剤またはそのような乳剤の油滴含有乾燥残渣を封入したカプセルシェルを含む経口投与可能なチュアブルカプセルを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 0 8 】

用語「チュアブル」は、本明細書では、製薬および栄養補助食品業界内での従来の意味で使用する。すなわち、前記カプセルは、咀嚼によって破壊、破裂または断片化され得る形態である。

【 0 0 0 9 】

本明細書で使用されている用語「カプセル」は、固体（例えば、粒子または粉末）、半固体（例えば、ゲル）、または液体（例えば、エマルジョン）を封入するケーシングまたはコーティング（本明細書ではカプセルシェルという）を有する単位剤形のことをいう。

【 0 0 1 0 】

本発明のチュアブルカプセルは医薬品であってもよいが、好ましくは栄養補助食品である。

【 0 0 1 1 】

本発明のカプセルにおいて、そのシェルは生理学的に許容できる材料のものであればよいが、通常、糖、生体高分子、または、唾液もしくは消化管内の体液に可溶もしくは分解可能な合成または半合成高分子である。このシェルはソフトなものであってもよいが、実質的に硬いものが好ましい。このカプセルは、「ゼリービーン」の粘稠性を有するのが特に望ましい。このシェルは、好ましくは、その内容物が不快な臭いを発するのを防ぐ材料および厚さから成る。このシェルは、糖、ゼラチンまたはセルロース、特に糖またはゼラチン、さらにはソルビトールまたはゼラチン、とりわけ非哺乳類由来のゼラチンから成るのが特に好ましい。カプセルシェル材料として、糖、ゼラチンおよびセルロースを使用することは、医薬品および栄養補助食品の分野では周知となっている。

【 0 0 1 2 】

このようにカプセルシェル材料は、通常、糖、例えば、ショ糖、果糖、麦芽糖、キシリトール、マルチトールまたはソルビトールであり得るが、これに加えて、例えば、ゼラチン、カラギーナン、アルギン酸塩、ペクチン、セルロース、変性セルロース、デンプン、加工デンプン、アラビアゴムなどの親水コロイド材料を含んでもよい。カプセルシェルはさらに、例えば、人工甘味料、着色料、賦形剤、香味料、酸化防止剤などのさらなる成分を含んでもよい。

【 0 0 1 3 】

カプセルシェルをあらかじめ形成し、そのシェル内に乳剤もしくは乳剤残渣を充填してもよく、または、シェル前駆体（例えば、溶液）を乳剤もしくは乳剤残渣上に、例えば、標準コーティング法を用いて、コーティングしてもよい。必要に応じて、これらのカプセルを、例えば、ワックスでさらにコーティングしてもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明のカプセルに含まれる乳剤の油相は、経口投与されるどのような油でもよく、例えば、油状の薬剤であってもよいが、この油相は、上記のように生理学的に許容できる脂肪酸エステルまたは遊離脂肪酸（または塩）油、とりわけアシルグリセリドまたは脂肪酸

10

20

30

40

50

エチルエステル、特に魚または植物トリグリセリドを含むのが好ましい。さらに好ましくは、魚油を含む。そのような油類またはそれらの混合物のほかに、前記油相は、必要に応じて、生理学的に許容できる脂溶性物質、例えば、ビタミン類、酸化防止剤、香味料、着色料およびその他の生理活性材料も含んでいてもよい。必要に応じて、前記油相は、全体または部分的に、リン脂質、特に海産（例えば、タラまたはハリバなどの遠海魚、もしくはオキアミなどの甲殻類）のリン脂質によって構成されていてもよい。前記油相は、好ましくは、一つ以上の必須脂肪酸、特にEPAおよび/またはDHAの1日あたりの推奨用量の25～100%を含有する。通常、前記油相は、1カプセルあたり0.05～5g、好ましくは0.1～3g、とりわけ0.2～2g、特に0.3～1.25g、さらには0.4～0.75gを占める。言い換えれば、前記油相は、好ましくは、カプセルの5～75重量%、とりわけ30～40重量%、例えば40～50重量%を占める。

10

【0015】

本発明のカプセルに含まれる乳剤の水相は、水および生理学的に許容できるゲル化剤、好ましくは糖類（例えば、オリゴ糖または多糖）、タンパク質または糖タンパク質を含む。適切なゲル化剤は、食品、医薬品、および栄養補助食品業界において周知であり、数種のゲル化剤が、例えば、フィリップスら（Phillips et al.）（編集）「親水コロイドハンドブック（Handbook of hydrocolloids）」、（英国、ウッドヘッド・パブリッシング（Woodhead Publishing）、ケンブリッジ（Cambridge）、2000）に記載されている。これらのゲル化剤は、好ましくは、例えば、温度、pH、金属イオン（例えば、1族または2族金属イオン）の存在といった生理化学的パラメータの変化の影響下で、ゾル・ゲル転換することのできる物質である。

20

【0016】

ゲル化剤としての使用に好ましいのは、ゼラチンもしくはゼラチンと多糖類の混合物、またはジェランもしくはアルギン酸塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）、またはアルギン酸塩とグルコノデルタラクトン（GDL）の混合物、またはペクチンである。

【0017】

本発明の組成物においてゲル化剤として使用されるゼラチンは、哺乳動物のコラーゲンまたは水生動物種のコラーゲンから生産されるものでもよいが、海水魚、特に冷水魚由来のゼラチンの使用が好ましい。イミノ酸含量が5～25重量%のゼラチンが好ましく、特にイミノ酸含量が10～25重量%のものがより好ましい。これらのゼラチンは、通常、重量平均分子量が10～250kDa、好ましくは75～220kDa、特に80～200kDaの範囲内である。ブルーム値が60～300、特に90～200のゼラチンが好ましい。ゼラチンは、通常、水相中に1～50重量%、好ましくは2～35重量%、特に5～25重量%の濃度で存在する。ゼラチンと多糖類の混合物の場合、水相中ゼラチンの多糖類に対する重量比は、通常、50：1～5：1、好ましくは40：1～9：1、特に20：1～10：1である。

30

【0018】

多糖類、または多糖類とゼラチンの混合物をゲル化剤として使用する場合、天然多糖類、合成多糖類、または半合成多糖類、例えば、植物、魚、陸生哺乳類、藻類、細菌由来の多糖類、並びにこれらの誘導体および断片化生成物を使用するのが好ましい。典型的な海産多糖類としては、カラギーナン、アルギン酸塩、寒天およびキトサンが挙げられる。典型的な植物多糖類としては、ペクチンが挙げられる。典型的な微生物多糖類としては、ジェランおよびスクレログルカンが挙げられる。海産多糖類、特にカラギーナンおよびアルギン酸塩、とりわけカラギーナンの使用と同様に、帯電し、例えば、静電的に帯電し、且つ/または、硫酸化した多糖類の使用が好ましい。下記において、カラギーナンを代表的多糖類ゲル化剤として使用する。

40

【0019】

イオタおよびカッパカラギーナンを始めとするカラギーナン族は、紅藻類から生産される直鎖状硫酸化多糖類の一族である。カッパカラギーナン中の反復二糖単位は、 - D

50

- ガラクトース - 4 - スルファートおよび 3 , 6 - アンヒドロ - - D - ガラクトースであり、一方、イオタカラギナン中のそれは、 - D - ガラクトース - 4 - スルファートおよび 3 , 6 - アンヒドロ - - D - ガラクトース - 2 - スルファートである。カップおよびイオタカラギナンはいずれも食品製剤に使用される。これらのカラギナンは、安定剤、乳化剤、ゲル化剤および脂肪代替物として使用される。

【 0 0 2 0 】

イオタおよびカップカラギナンはいずれも水性環境において塩硬化性または低温硬化性の可逆ゲルを形成する。コイル - ヘリックス転移やヘリックスの凝集によりゲルの網目構造が形成される。カップカラギナンは、特定の一価陽イオンのための結合部位を有することから、剛性率および弾性率が $Cs^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$ の順に低下するゲルが形成される。概して、塩濃度が増加すると、カップカラギナンゲルの弾性率並びに硬化温度および融点上がる。本発明により、例えば、100 mM まで、さらには 50 mM までの濃度でカップカラギナンを使用する場合、水溶性のカリウム、ルビジウムまたはセシウム化合物、特にカリウム化合物、特に天然由来の化合物（例えば、塩）を使用するのが好ましい。塩依存性の構造転移もイオタカラギナンについて認められる。これらの分子が、 Ca^{2+} のような多価陽イオン存在下で強力なヘリックス安定化を伴うコイル - ヘリックス転移をすることも公知である。本発明により、例えば、100 mM までの濃度でイオタカラギナンを使用する場合、水溶性のカルシウム、ストロンチウム、バリウム、鉄またはアルミニウム化合物、とりわけカルシウム化合物、特に天然由来の化合物（例えば、塩）を使用するのが好ましい。

【 0 0 2 1 】

本発明によって使用される多糖類ゲル化剤は、通常、重量平均分子量が 5 kDa ~ 2 MDa、好ましくは 10 kDa ~ 1 MDa、最も好ましくは 100 kDa ~ 900 kDa、特に 400 ~ 800 kDa である。これらのゲル化剤は、通常、水相中 0.01 ~ 5 重量%、好ましくは 0.1 ~ 1.5 重量%、特に 0.2 ~ 1 重量% の濃度で使用される。一価または多価陽イオン、通常、1 族または 2 族金属イオンが水相に含まれる場合、一般的に、その濃度は 2.5 ~ 100 mM、特に 5 ~ 50 mM の範囲内である。

【 0 0 2 2 】

カプセル内容物の水相中に、ゲル化剤および水並びに必要な場合のゲル化開始剤に加えて、例えば、乳化剤、乳化安定剤、pH 調整剤、粘度調整剤、甘味料、賦形剤、ビタミン類（例えば、ビタミン C、チアミン、リボフラビン、ナイアシン、ビタミン B6、ビタミン B12、フォラシン、パントテン酸）、ミネラル類、芳香剤、香味料、着色料、生理活性剤などのその他の生理学的に許容できる物質が存在していてもよい。カプセル内容物の油相中に脂溶性酸化防止剤、例えば、ビタミン E が含まれているのが特に好ましい。油相中に存在し得る他のビタミンは、ビタミン A、ビタミン D およびビタミン K である。そのようなさらなる成分は、食品、医薬品および栄養補助食品業界において広く使用されている。乳化安定剤としてセルロース誘導体（例えば、ヒドロキシメチルプロピルセルロース）を使用するのが特に好ましい。

【 0 0 2 3 】

前記乳剤の水相の pH は、好ましくは 2 ~ 9、特に 3 ~ 7.5 の範囲内である。

【 0 0 2 4 】

前記水相は、ゲル化温度が、好ましくは 10 ~ 30 °C、より好ましくは 15 ~ 28 °C の範囲内であり、融点が好ましくは 20 ~ 80 °C、より好ましくは 24 ~ 60 °C、特に 28 ~ 50 °C の範囲内である。

【 0 0 2 5 】

水相に甘味料を含める場合、これは、通常、ショ糖、果糖、ブドウ糖、還元ブドウ糖、麦芽糖、キシリトール、マルチトール、ソルビトール、マンニトール、ラクチトール、イソマルト、エリスリトール、ポリグリチトール、ポリグルチトールおよびグリセロールなどの天然甘味料、並びにアスパルテーム、アセスルファム・ケイ、ネオテーム、サッカリン、スクラロースなどの人工甘味料から選択される。非う蝕誘発性甘味料を使用するのが

好ましい。

【 0 0 2 6 】

前記乳剤は、油分が、1～90重量%、特に5～80重量%、さらに20～75重量%であるのが好ましい。しかし、乳化およびゲル化後、乳剤を乾燥させ、水分含有量を、例えば、0.01～50重量%、好ましくは0.1～40重量%、特に0.5～30重量%まで低下させてもよい。しかし、水相は、いかなる乾燥工程後であっても、乳剤「残渣」の10重量%以上、より好ましくは20重量%以上、とりわけ30重量%以上、特に40重量%以上を占めるのが特に好ましい。乳剤を、例えば、凍結乾燥によって乾燥させる場合、乳剤残渣の水分含有量が極めて低くても、油相の不連続性は維持される。しかし、一般に乾燥ゲル化乳剤を使用する場合には、例えば、電子顕微鏡で検出できるような、連続したゲル網目構造の相をなおも含んでいることが好ましい。

10

【 0 0 2 7 】

本発明のカプセルに含まれ得る生理活性剤の例としては、例えば、鎮痛剤（パラセタモールおよびアセチルサリチル酸など）および抗ヒスタミン剤が挙げられる。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、カプセルの総重量は、0.25～3g、特に0.5～2.5g、さらには0.75～2gである。

【 0 0 2 9 】

本発明は、さらに別の態様によると、水相がゲル化された水中油型乳剤またはその乾燥残渣を中に封入した、経口投与可能な、医薬品または栄養補助食品のチュアブルカプセル製造用の前記乳剤の使用を提供するものであり、前記カプセルが、油状の生理学的に有益な物質、例えば、脂肪酸エステル、遊離脂肪酸または油中に溶解した脂溶性物質の投与に使用するものである。

20

【 0 0 3 0 】

本発明は、さらに別の態様によると、油状または油に溶解した有効量の活性物質の経口投与によるヒトの治療方法を提供するものであり、その改良点は、本発明によるチュアブルカプセル内の前記活性物質を投与することを含む。よって、この方法は一般に、疾患または不快感（例えば、疼痛）の治療方法、栄養補給法（例えば、トリグリセリドによる）、もしくは減量方法である。

【 0 0 3 1 】

乳剤の形成は、従来技術により行ってもよいが、非酸化ガス、例えば、窒素の下での乳化が好ましい。同様に、乳剤用成分は、好ましくは、使用前に脱気し、コーティングまたはカプセル充填も、好ましくは、非酸化ガス、例えば、窒素の下で行う。

30

【 0 0 3 2 】

本発明によるカプセルは、例えば、あらかじめ形成したカプセルシェル内に（ゲル化の前、最中または後に）乳剤を充填することによって調製してもよく、また、あらかじめ形成した乳化体をコーティングすることによって、例えば、ゲル化した乳剤シートを形成し、それからカプセルコアを切り出し、それをコーティングすることによって調製してもよく、もしくは、ゲル化乳剤を断片化し、その断片をあらかじめ形成したシェル内に充填することによるか、またはその断片を「コア」内に詰め込みそのコアをコーティングすることによって調製してもよい。

40

【 0 0 3 3 】

特に、油相が、ゲル化乳剤状での空気への暴露に際して悪臭を発しにくい場合、また、驚いたことに、エステルが上記のように不飽和脂肪酸のエステルである場合も、前記乳剤をカプセル化する必要はない。そのようなカプセル化しないゲル化乳剤が、本発明のさらなる態様をなす。この態様によれば、本発明は、水相がゲル化された水中油型乳剤、またはそのような乳剤の油滴含有乾燥残渣を含む経口投与可能な組成物を提供する。

【 0 0 3 4 】

本発明によるカプセルおよび組成物が、咀嚼に際し残存する油味をマスキングするために柑橘類香料（例えば、オレンジまたはレモンオイル）を含んでいることが特に好まし

50

い。本発明によるカプセルまたは組成物が、味および食感の双方をマスキングするために、キシリトールを、例えば、0.5～50重量%、好ましくは1～40重量%、例えば15～40重量%含むことも特に好ましい。いずれの場合も、これらの物質は、シェル、水相または油相（例えば、水中油中水型乳剤として）のいずれかに、もしくはこれらの二つ以上に含まれていてもよい。しかし、シェルおよび/または水相に含まれていれば通常十分である。

【0035】

本発明の組成物の用量単位は、好ましくは、気密容器、例えば、密封した被包に、さらに好ましくはプリスター包装のプリスターに個別包装する。本発明は、別の態様によれば、本発明による組成物の1用量単位を含有する気密コンパートメントを含むパッケージを

10

【0036】

本発明によるパッケージは、少なくとも2用量単位、例えば2～100、好ましくは6～30用量単位を含むプリスター包装の形態であるのが好ましい。周知であるように、プリスター包装は、通常、被包装物を配置する成形くぼみまたはトレイを有するプラスチックシートベースを有する。この包装は、一般的に、金属または金属/プラスチックラミネートなどの箔で、一般にくぼみ同士またはトレイ同士の間の領域を加熱することによって、通常密封される。

【0037】

本発明によるパッケージは、好ましくは、非酸化ガス雰囲気（例えば、窒素）のもとで充填されるか、または、密封前にそのようなガスでフラッシングする。

20

【0038】

乳剤の用量単位は、例えば、成形、押出しまたは切削などによって形成し得る。成人用としては、用量単位は、錠剤またはトローチ剤の形態であるのが好ましい。しかし、小児用としては、小児がなじみやすい形態、例えば、棒、条片およびチューブなどの幾何学的形状、もしくは動物、人形または乗り物の形状、例えば、人気アニメキャラクターの形状で提供されるのが好都合である。

【0039】

ここで下記の非限定的実施例を参照しながら本発明をさらに説明する。

【実施例1】

30

【0040】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル:]

[水相:]

ゼラチン: 10重量%

ソルビトール: 50重量%

レモン香料: 0.15重量%

黄色着色料: 0.1重量%

水: 100重量%。

【0041】

ゼラチンを水に添加し、30分間膨潤させる。つぎにこのゼラチン溶液を45分間たえず攪拌しながら60℃まで加熱する。つぎにソルビトールをこの溶液に添加し、30～60分間攪拌しながら溶解させる。つぎに香料および着色料を攪拌しながら添加する。この溶液を30分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を30分間放置する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。0.02重量%のレシチンをこの溶液に添加する。

40

【0042】

海産油（例えば、市販の魚肝油）を0.15重量%のレモン香料と混合する。

【0043】

この海産油と前記水溶液を重量比1:2でウルトラタラックス (ultra turrax) を用いて45～50℃で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、成形

50

によってソフトコアを作製し、22 で30分間放置しゲル化させる。このコアを乾燥させ水分含有量を約15重量%まで低下させ、つぎにソルビトール(80重量%)、レモン香料(0.15重量%)、黄色着色料(0.5重量%)および水(全量100重量%)を含むソルビトール溶液でコーティングする。

【0044】

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前90~95 で4~5時間硬化させる。

【0045】

コーティングは、40~45 で浸漬またはパニングによって行う。組成物層が硬くもろく、かつコアの酸敗を防ぐようになるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

10

【実施例2】

【0046】

[ソフトコーティングを備えたチュアブルカプセル:]

エマルジョンを実施例1と同様に調製し、ソフトゲルカプセルシェル(例えば、市販のゼラチンカプセルシェル)内に注射器を用いて充填する。通常、そのようなカプセルシェルは、ゼラチン(40重量%)、グリセロール(30重量%)、レモン香料(0.15重量%)、黄色着色料(0.5重量%)および水(全量100重量%)を含む。

【実施例3】

【0047】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル:]

20

[水相:]

ゼラチン:10重量%

キシリトール:36重量%

ソルビトール:14重量%

レモン香料:0.15重量%

黄色着色料:0.1重量%

50%クエン酸:1重量%

水:全量100重量%になる量。

【0048】

ゼラチンを水に添加し、30分間膨潤させる。つぎにこのゼラチン溶液を45分間たえず攪拌しながら60 まで加熱する。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、30~60分間攪拌しながら溶解させる。つぎに酸、香料および着色料を攪拌しながら添加する。この溶液を30分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を30分間放置する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

30

【0049】

海産油(例えば、市販の魚肝油)を0.15重量%のレモン香料と混合する。

【0050】

この海産油と前記水溶液を重量比1:2でウルトラタックスを用いて45~50 で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、成形によってソフトコアを作製し、22 で60分間放置しゲル化させる。このコアを乾燥させて水分含有量を約10重量%まで低下させ、つぎにソルビトール(80重量%)、レモン香料(0.15重量%)、黄色着色料(0.5重量%)および水(全量100重量%)を含むソルビトール溶液でコーティングする。

40

【0051】

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前90~95 で4~5時間硬化させる。

【0052】

コーティングは、40~45 で浸漬またはパニングによって行う。組成物層が硬くもろく、かつコアの酸敗から保護するようになるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

【実施例4】

50

【 0 0 5 3 】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル：]

[水相：]

ゼラチン： 1 0 重量 %

キシリトール： 3 6 重量 %

ソルビトール： 1 4 重量 %

レモン香料： 0 . 1 5 重量 %

黄色着色料： 0 . 1 重量 %

5 0 % クエン酸： 1 重量 %

水：全量 1 0 0 重量 % になる量。

10

【 0 0 5 4 】

ゼラチンを水に添加し、3 0 分間膨潤させる。つぎにこのゼラチン溶液を 4 5 分間たえず攪拌しながら 6 0 まで加熱する。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、3 0 ~ 6 0 分間攪拌しながら溶解させる。つぎに酸、香料および着色料を攪拌しながら添加する。この溶液を 3 0 分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を 3 0 分間放置する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

【 0 0 5 5 】

オリーブ油（例えば、市販のイバラ（ Y b a r r a ）油）を 0 . 1 5 重量 % のレモン香料と混合する。

【 0 0 5 6 】

20

この油と前記水溶液を重量比 1 : 2 でウルトラタックスを用いて 4 5 ~ 5 0 で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、成形によってソフトコアを作製し、2 2 で 6 0 分間放置しゲル化させる。このコアを乾燥させて水分含有量を約 1 0 重量 % まで低下させ、つぎにソルビトール（ 8 0 重量 % ）、レモン香料（ 0 . 1 5 重量 % ）、黄色着色料（ 0 . 5 重量 % ）および水（全量 1 0 0 重量 % ）を含むソルビトール溶液でコーティングする。

【 0 0 5 7 】

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前 9 0 ~ 9 5 で 4 ~ 5 時間硬化させる。

【 0 0 5 8 】

コーティングは、4 0 ~ 4 5 で浸漬またはパニングによって行う。組成物層がコアを保護するために硬くもろくなるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

30

【 実施例 5 】

【 0 0 5 9 】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル：]

[水相：]

ゼラチン： 1 0 重量 %

キシリトール： 3 6 重量 %

ソルビトール： 1 4 重量 %

レモン香料： 0 . 1 5 重量 %

黄色着色料： 0 . 1 重量 %

5 0 % クエン酸： 1 重量 %

水：全量 1 0 0 重量 % になる量

40

ゼラチンを水に添加し、3 0 分間膨潤させる。つぎにこのゼラチン溶液を 4 5 分間たえず攪拌しながら 6 0 まで加熱する。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、3 0 ~ 6 0 分間攪拌しながら溶解させる。つぎに酸、香料および着色料を攪拌しながら添加する。この溶液を 3 0 分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を 3 0 分間放置する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

【 0 0 6 0 】

菜種油（ランドロード・レマ（ L a n d l o r d R E M A ） 1 0 0 0 ）を 0 . 1 5 重

50

量%のレモン香料と混合する。

【0061】

この油と前記水溶液を重量比1：2でウルトラタラックスを用いて45～50℃で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、成形によってソフトコアを作製し、22℃で60分間放置しゲル化させる。このコアを乾燥させて水分含有量を約10重量%まで低下させ、つぎにソルビトール（80重量%）、レモン香料（0.15重量%）、黄色着色料（0.5重量%）および水（全量100重量%）を含むソルビトール溶液でコーティングする。

【0062】

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前90～95℃で4～5時間硬化させる。

10

【0063】

コーティングは、40～45℃で浸漬またはパニングによって行う。コアを保護するために組成物層が硬くもろくなるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

【実施例6】

【0064】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル:]

[水相:]

魚ゼラチン：10重量%

カッパカラギーナン：0.5重量%

20

キシリトール：36重量%

ソルビトール：14重量%

レモン香料：0.15重量%

黄色着色料：0.1重量%

水：全量100重量%になる量。

【0065】

カッパカラギーナンおよび魚ゼラチンを水に添加し、30分間膨潤させる。つぎにこの混合物を45分間たえず攪拌しながら90℃まで加熱する。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、70℃で30～60分間攪拌しながら溶解させる。つぎに香料および着色料を攪拌しながら添加する。この溶液を30分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を30分間放置する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

30

【0066】

海産油（例えば、市販の魚肝油）を0.15重量%のレモン香料と混合する。

【0067】

この海産油と前記水溶液を重量比1：2でウルトラタラックスを用いて45～50℃で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、成形によってソフトコアを作製し、4℃で12時間放置しゲル化させる。このコアを室温で乾燥させて水分含有量を約10重量%まで低下させ、つぎにソルビトール（80重量%）、レモン香料（0.15重量%）、黄色着色料（0.5重量%）および水（全量100重量%）を含むソルビトール溶液でコーティングする。

40

【0068】

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前90～95℃で4～5時間硬化させる。

【0069】

コーティングは、40～45℃で浸漬またはパニングによって行う。コアを保護するために組成物層が硬くもろくなるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

【実施例7】

【0070】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル:]

50

[水相 :]

ジェラン : 0 . 5 重量 %

キシリトール : 3 6 重量 %

ソルビトール : 1 4 重量 %

水 : 全量 1 0 0 重量 % になる量

C a C l ₂ 溶液 : 水相中 1 5 m M。

【 0 0 7 1 】

ジェランを水に添加し、つぎにこの混合物を 3 0 分間たえず攪拌しながら 9 5 °C まで加熱する。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、7 0 °C で 3 0 ~ 6 0 分間攪拌しながら溶解させる。この溶液を 3 0 分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を 3 0 分間放置する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

10

【 0 0 7 2 】

海産油 (例えば、市販の魚肝油) を 0 . 1 5 重量 % のレモン香料と混合する。

【 0 0 7 3 】

この海産油と前記水溶液を重量比 1 : 2 でウルトラタックスを用いて 6 0 °C で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、C a C l ₂ を最終濃度 1 5 m M まで添加し、成形によってソフトコアを作製し、4 °C で 1 8 0 分間放置しゲル化させる。このコアを室温で乾燥させて水分含有量を約 1 0 重量 % まで低下させ、つぎにソルビトール (8 0 重量 %)、レモン香料 (0 . 1 5 重量 %)、黄色着色料 (0 . 5 重量 %) および水 (全量 1 0 0 重量 %) を含むソルビトール溶液でコーティングする。

20

【 0 0 7 4 】

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前 9 0 ~ 9 5 °C で 4 ~ 5 時間硬化させる。

【 0 0 7 5 】

コーティングは、4 0 ~ 4 5 °C で浸漬またはパニングによって行う。コアを保護するために組成物層が硬くもろくなるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

【 実施例 8 】

【 0 0 7 6 】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル :]

[水相 :]

ゼラチン : 7 . 5 重量 %

キシリトール : 3 6 重量 %

ソルビトール : 1 4 重量 %

5 0 % クエン酸 : 1 重量 %

レモン香料 : 0 . 1 5 重量 %

黄色着色料 : 0 . 1 重量 %

水 : 全量 1 0 0 重量 % になる量

パラセタモール : 1 2 5 m g / 1 . 5 g 乳剤。

【 0 0 7 7 】

ゼラチンを水に添加し、3 0 分間膨潤させる。つぎにこのゼラチン溶液を 4 5 分間たえず攪拌しながら 6 0 °C まで加熱する。つぎに酸、キシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、3 0 ~ 6 0 分間攪拌しながら溶解させる。つぎに香料および着色料を攪拌しながら添加する。この溶液を 3 0 分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を 3 0 分間放置する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

40

【 0 0 7 8 】

オリーブ油を 0 . 1 5 重量 % のレモン香料と混合する。

【 0 0 7 9 】

このオリーブ油と前記水溶液を重量比 1 : 2 でウルトラタックスを用いて 6 0 °C で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、パラセタモール粉末をウルトラタックスでエマルジョン中に混合し、成形によってソフトコアを作製し、2 0 °C で 1 8 0 分間

50

放置しゲル化させる。このコアを室温で乾燥させて水分含有量を約 10 重量%まで低下させ、つぎにソルビトール (80 重量%)、レモン香料 (0.15 重量%)、黄色着色料 (0.5 重量%) および水 (全量 100 重量%) を含むソルビトール溶液でコーティングする。

【0080】

コーティングは、40 ~ 45 で浸漬またはパニングによって行う。コアを保護するために組成物層が硬くもろくなるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

【実施例 9】

【0081】

10

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル :]

[水相 :]

アルギン酸ナトリウム : 0.5 重量%

キシリトール : 36 重量%

ソルビトール : 14 重量%

レモン香料 : 0.15 重量%

黄色着色料 : 0.1 重量%

水 : 全量 100 重量%になる量

G D L : 30 mM

C a C O₃ : 15 mM。

20

【0082】

アルギン酸塩を水に添加し、室温で 6 時間たえず攪拌しながら溶解させる。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、70 で 30 ~ 60 分間攪拌しながら溶解させる。この溶液を室温まで冷却し、香料および着色料を添加する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

【0083】

海産油 (例えば、市販の魚肝油) を 0.15 重量%のレモン香料と混合する。

【0084】

この海産油と前記水溶液を重量比 1 : 2 でウルトラタラックスを用いて室温で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、C a C O₃ および G D L 粉末を添加し (一つずつ) ウルトラタラックスによってエマルジョン中に混合する。成形によってソフトコアを作製し、室温で 24 時間放置しゲル化させる。このコアを室温で乾燥させて水分含有量を約 10 重量%まで低下させ、つぎにソルビトール (80 重量%)、レモン香料 (0.15 重量%)、黄色着色料 (0.5 重量%) および水 (全量 100 重量%) を含むソルビトール溶液でコーティングする。

30

【0085】

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前 90 ~ 95 で 4 ~ 5 時間硬化させる。

【0086】

コーティングは、40 ~ 45 で浸漬またはパニングによって行う。コアを保護するために組成物層が硬くもろくなるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

40

【実施例 10】

【0087】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル :]

[水相 :]

アルギン酸ナトリウム : 0.5 重量%

キシリトール : 36 重量%

ソルビトール : 14 重量%

レモン香料 : 0.15 重量%

黄色着色料 : 0.1 重量%

50

水：全量 100 重量%になる量

硫酸カルシウム ($\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$)：0.3%

ピロリン酸四ナトリウム ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)：0.03%。

【0088】

アルギン酸塩を水に添加し、室温で6時間たえず攪拌しながら溶解させる。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、70 で30～60分間攪拌しながら溶解させる。この溶液を室温まで冷却し、香味料および着色料を添加する。その結果得られた溶液を真空脱気し、気泡を除去する。

【0089】

海産油（例えば、市販の魚肝油）を0.15重量%のレモン香味料と混合する。

10

【0090】

この海産油と前記水溶液を重量比1：2でウルトララックスを用いて室温で乳化させる。このエマルジョンが滑らかになったら、 CaSO_4 およびピロリン酸四ナトリウム粉末を添加し（一つずつ）ウルトララックスによってエマルジョン中に混合する。成形によってソフトコアを作製し、室温で24時間放置しゲル化させる。このコアを室温で乾燥させて水分含有量を約10重量%まで低下させ、つぎにソルビトール（80重量%）、レモン香味料（0.15重量%）、黄色着色料（0.5重量%）および水（全量100重量%）を含むソルビトール溶液でコーティングする。

【0091】

コーティングは、40～45 で浸漬またはパニングによって行う。コアを保護するために組成物層が硬くもろくなるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

20

【実施例11】

【0092】

[硬脆性コーティングを備えたチュアブルカプセル:]

[水相:]

ゼラチン：10重量%

キシリトール：36重量%

ソルビトール：14重量%

レモン香味料：0.15重量%

30

黄色着色料：0.1重量%

50%クエン酸：1重量%

水：全量100重量%になる量

ビタミンC（アスコルビン酸）：10g。

【0093】

ゼラチンを水に添加し、30分間膨潤させる。つぎにこのゼラチン溶液を45分間たえず攪拌しながら70 まで加熱する。つぎにキシリトールおよびソルビトールをこの溶液に添加し、30～60分間攪拌しながら溶解させる。つぎに酸、香味料および着色料を攪拌しながら添加する。温度を50 まで低下させ、ビタミンC粉末をこの溶液に添加する。この溶液を30分間混合後、攪拌を停止し、その溶液を30分間放置する。

40

【0094】

海産油（例えば、市販の魚肝油）を0.15重量%のレモン香味料と混合する。

【0095】

この海産油と前記水溶液を重量比1：2でウルトララックスを用いて40～45 で乳化させる。その結果得られたエマルジョンを真空脱気し、気泡を除去する。このエマルジョンが滑らかになったら、成形によってソフトコアを作製し、22 で60分間放置しゲル化させる。このコアを乾燥させて水分含有量を約10重量%まで低下させ、つぎにソルビトール（80重量%）、レモン香味料（0.15重量%）、黄色着色料（0.5重量%）および水（全量100重量%）を含むソルビトール溶液でコーティングする。

【0096】

50

このコーティング溶液は、好ましくは塗布前 90 ~ 95 で 4 ~ 5 時間硬化させる。

【0097】

コーティングは、40 ~ 45 で浸漬またはパニングによって行う。組成物層が硬くもろく、かつコアの酸敗を防ぐようになるまで、各層ごとに乾燥させて数層のコーティング材料を付加する。

【実施例 12】

【0098】

[チュアブル乳剤形状]

エマルジョンを実施例 1 と同様に調製し、注射器を用いて動物の形状の鋳型の中に充填する。つぎにこの形状のものをブリスター包装内に密閉する。

10

【実施例 13】

【0099】

[ブリスター包装]

実施例 1、2 および 4 ~ 11 のコーティングしていない乳剤コアをプラスチック製ブリスター包装トレイ内に充填し、その上をプラスチック / 金属箔ラミネートでヒートシールする。

【実施例 14】

【0100】

[チュアブル条片]

硬化前に実施例 1、2 および 4 ~ 11 の乳剤を条片に押し出し成形し、これをつぎに個別のプラスチック / 金属箔ラミネート皮膜内に封入する。

20

フロントページの続き

- (51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00
- (56) 参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 4 5 3 9 (W O , A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 1 2 5 5 2 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 0 0 1 5 7 (J P , A)
特開 2 0 0 0 - 2 7 9 1 0 7 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 2 0 3 5 5 (J P , A)
- (58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8