

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6834080号
(P6834080)

(45) 発行日 令和3年2月24日(2021.2.24)

(24) 登録日 令和3年2月8日(2021.2.8)

(51) Int. Cl.	F 1
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10
A 2 3 K 20/163 (2016.01)	A 2 3 K 20/163
A 2 3 K 40/10 (2016.01)	A 2 3 K 40/10

請求項の数 12 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2016-529898 (P2016-529898)	(73) 特許権者	503220392
(86) (22) 出願日	平成26年11月14日(2014.11.14)		ディーエスエム アイピー アセツ ビー. ブイ.
(65) 公表番号	特表2016-539637 (P2016-539637A)		DSM IP ASSETS B. V.
(43) 公表日	平成28年12月22日(2016.12.22)		オランダ国, 6411 ティーイー ヘーレン, ヘット オーバーローン 1
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/074565		Het Overloon 1, NL-6411 TE Heerlen, Netherlands
(87) 国際公開番号	W02015/071394	(74) 代理人	100107456
(87) 国際公開日	平成27年5月21日(2015.5.21)		弁理士 池田 成人
審査請求日	平成29年10月26日(2017.10.26)	(74) 代理人	100128381
審査番号	不服2019-11366 (P2019-11366/J1)		弁理士 清水 義憲
審査請求日	令和1年8月29日(2019.8.29)	(74) 代理人	100162352
(31) 優先権主張番号	13193116.4		弁理士 酒巻 順一郎
(32) 優先日	平成25年11月15日(2013.11.15)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 加熱溶融押出によるやや難溶な化合物の製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

加熱溶融押出製剤であって、

(i) 前記加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、0.5 ~ 20重量%の、
 - カロテン、
 - カロテン、8'-アポ- - カロテナール、8'-アポ- - カロテン酸エステル、
 カンタキサンチン、アスタキサンチン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン及びクロセチンからなる群より選択される、低腸管透過性及び水に対する低溶解性を有する少なくとも1種の化合物と、

(i i) 前記加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、50 ~ 95重量%の、ポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる高分子担体材料と、

(i i i) 前記加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、40重量%以下の、エチレングリコール、1, 2 - ブチレングリコール、2, 3 - ブチレングリコール、スチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ソルビトールラクテート、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル及びグリコール酸アリルからなる群より選択される、少なくとも1種の可塑剤と、

10

20

を含む、加熱溶融押出製剤。

【請求項 2】

前記低腸管透過性及び水に対する低溶解性を有する少なくとも 1 種の化合物が非晶質形態である、請求項 1 に記載の加熱溶融押出製剤。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 種の可塑剤の含有割合が 10 ~ 40 重量%である、請求項 1 又は 2 に記載の加熱溶融押出製剤。

【請求項 4】

少なくとも 1 種の酸化防止剤を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の加熱溶融押出製剤。

10

【請求項 5】

前記少なくとも 1 種の酸化防止剤が、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、アスコルビン酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、BHT、BHA、重亜硫酸ナトリウム、ビタミン E 及びその誘導体、及び没食子酸プロピルからなる群より選択される、請求項 4 に記載の加熱溶融押出製剤。

【請求項 6】

前記加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、5 重量%以下の前記少なくとも 1 種の酸化防止剤を含む、請求項 4 又は 5 に記載の加熱溶融押出製剤。

20

【請求項 7】

前記低腸管透過性及び水に対する低溶解性を有する少なくとも 1 種の化合物の含有割合が 0.5 ~ 10 重量%であり、前記高分子担体材料の含有割合が 80 ~ 95 重量%である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の加熱溶融押出製剤。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の加熱溶融押出製剤を含む食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の加熱溶融押出製剤を含む、食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品のプレミックス。

30

【請求項 10】

加熱溶融押出製剤を製造するための加熱溶融押出方法であって、

(i) 前記加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、0.5 ~ 20 重量%の、 α -カロテン、 β -カロテン、8'-アポ- β -カロテナル、8'-アポ- α -カロテン酸エステル、カンタキサンチン、アスタキサンチン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン及びクロセチンからなる群より選択される、低腸管透過性及び水に対する低溶解性を有する少なくとも 1 種の化合物と、

(ii) 前記加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、50 ~ 95 重量%の、ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマーからなる高分子担体材料と、

40

(iii) 前記加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、40 重量%以下の、エチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、2,3-ブチレングリコール、スチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ソルビトールラクテート、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル及びグリコール酸アリルからなる群より選択される、少なくとも 1 種の可塑剤と、

を含む成分を、溶媒がまったくない状態で加熱溶融押出しすることを、加熱溶融押出

50

方法。

【請求項 1 1】

前記低腸管透過性及び水に対する低溶解性を有する少なくとも 1 種の化合物の含有割合が 0.5 ~ 10 重量%であり、前記高分子担体材料の含有割合が 80 ~ 95 重量%である、請求項 10 に記載の加熱溶融押出方法。

【請求項 1 2】

前記少なくとも 1 種の可塑剤の含有割合が 10 ~ 40 重量%である、請求項 10 に記載の加熱溶融押出方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

本発明は、(水に)やや難溶な化合物の製剤及びその食品又は飼料製品又は栄養補助食品としての(又はにおける)使用に関する。

【0002】

加熱溶融押出は医薬製剤を調製する方法としてすでに開示されている。

【0003】

多くの研究者は加熱溶融押出法を用いて種々の形態の医薬品を製造してきた。

【0004】

そのような製剤の重要性のため、食品、飼料及び栄養補助食品の分野においても新たな及び改良された製剤へのニーズが常にある。

20

【0005】

したがって、本発明は、

(i) 加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、0.5 ~ 50 重量% (wt-%)、好ましくは 5 ~ 20 重量%、より好ましくは 5 ~ 10 重量%の、低透過性及び低溶解性を有する少なくとも 1 種の化合物、及び

(ii) 加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、50 ~ 99.5 重量%、好ましくは 80 ~ 95 重量%、より好ましくは 90 ~ 95 重量%の、少なくとも 1 種の高分子担体材料、を含む加熱溶融押出製剤 (HEF) に関する。

【0006】

記載され、開示されるすべての加熱溶融押出製剤においては、重量%は合計すると常に 100%になる。

30

【0007】

このような加熱溶融押出製剤は(例えば)以下の利点を有する。

(i) (特に水に)低透過性及び低溶解性を有する化合物がこの製剤によって生体利用可能にされる、及び

(ii) このような製剤は食品及び飼料製品並びに栄養補助食品中において安定性がある、及び

(iii) 製造プロセスは連続的な手法で実施される、及び

(iv) 製造プロセスはいかなる溶媒なしに運ばれる、及び

(v) このような製剤はカロテノイドでは知られていない。

40

【0008】

用語「低溶解性を有する化合物」は、生物薬剤学分類システム (BCS: Biopharmaceutical Classification System) の類推においてクラス IV の化合物であると理解される。BCS は薬物に関するものであるが、同じ性質を有し、薬物とは定義されない特にカロテノイドなどの化合物も含めたい。

【0009】

以下、BCS について更に説明する。

生物薬剤学分類システムは、薬物をその溶解性及び透過性に基づき区別するためのシステムである。

【0010】

50

このシステムでは、溶解性及び腸管透過性のパラメータを用いた予測を制限する。溶解性分類は米国薬局方（USP）による開口（aperture）に基づくものである。腸管透過性分類は静脈内注射との比較に基づくものである。米国及び欧州で最も販売されている薬物の85%が経口投与されるため、これらすべての要素は非常に重要である。BCSには4つのクラス（クラスI～IV）がある。

【0011】

BCSによれば、薬物物質は以下のように分類される。

クラスI - 高透過性、高溶解性
 クラスII - 高透過性、低溶解性
 クラスIII - 低透過性、高溶解性
 クラスIV - 低透過性、低溶解性
 例：ヒドロクロロチアジド

10

BCSにおいて、この薬物は以下のパラメータに基づいて分類される。

1. 溶解性
2. 透過性
3. 溶出性

【0012】

この分類システムは先行技術において周知であり、広く使用されている。

【0013】

BCSによる低透過性及び低溶解性を有する好ましい化合物はカロテノイドである。

20

【0014】

したがって、本発明は、また、低溶解性を有する化合物がカロテノイドである、(HEF)である加熱溶融押出製剤(HEF¹)に関する。

【0015】

600種類を超える既知のカロテノイドがあり、これらは2つのクラス、キサントフィル類（酸素を含有する）及びカロテン類（純粋に炭化水素であり、酸素を含有しない）に分類されている。すべてのカロテノイドはテトラテルペノイドである。これは、これらが8個のイソプレン分子から生成され、40個の炭素原子を含むことを意味する。

【0016】

用語「カロテノイド」は、本明細書で使用する場合、機能性健康素材又は食品用着色料として使用することができる天然若しくは合成カロテン又は構造的に関連するポリエチン化合物、例えば、 β -カロテン、8'-アポ- β -カロテナル、8'-アポ- β -カロテン酸エステル、例えば、エチルエステル、カンタキサンチン、アスタキサンチン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン若しくはクロセチン、又はこれらの混合物を含む。好ましいカロテノイドは、 β -カロテン、8'-アポ- β -カロテナル、リコペン及びルテイン、並びにこれらの混合物であり、特に β -カロテンである。

30

【0017】

したがって、本発明の好適な実施形態は、低透過性及び低溶解性を有する化合物が、 β -カロテン、 β -カロテン、8'-アポ- β -カロテナル、8'-アポ- β -カロテン酸エステル、例えば、エチルエステル、カンタキサンチン、アスタキサンチン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン及びクロセチン、好ましくは β -カロテンからなるカロテノイド類の群から選択される、上述の加熱溶融押出製剤に関する。

40

【0018】

したがって、本発明は、また、低透過性及び低溶解性を有する化合物が、 β -カロテン、 β -カロテン、8'-アポ- β -カロテナル、8'-アポ- β -カロテン酸エステル、例えば、エチルエステル、カンタキサンチン、アスタキサンチン、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン及びクロセチン、好ましくは β -カロテンからなるカロテノイド類の群から選択される、(HEF)又は(HEF¹)である加熱溶融押出製剤(HEF²)に関する。

【0019】

50

したがって、本発明は、また、低透過性及び低溶解性を有する化合物が - カロテンである、(H E F)又は(H E F¹)である加熱溶融押出製剤(H E F³)に関する。

【0020】

加熱溶融押出加工後、低透過性及び低溶解性を有する化合物(特に、上で定義したカロテノイド類)は非晶質形態にある。

【0021】

したがって、本発明は、また、加熱溶融押出加工後、低溶解性を有する化合物が非晶質形態にある、(H E F)、(H E F¹)、(H E F²)又は(H E F³)である、加熱溶融押出製剤(H E F⁴)に関する。

【0022】

加熱溶融押出製剤は高分子担体材料を含む。この担体材料は天然及び合成とされ得る。

【0023】

適切な高分子担体材料は、ポリエチレンオキシド；ポリビニルピロリドンポリプロピレンオキシド；ポリビニルピロリドン - コ - 酢酸ビニル；アクリル酸 - メタクリル酸コポリマー；ポリエチレン；ポリカプロラクトン；ポリエチレン - コ - ポリプロピレン；アルキルセルロース類、例えばメチルセルロース；ヒドロキシアルキルセルロース類、例えば、ヒドロキシメチル - セルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシブチルセルロース；ヒドロキシアルキルアルキルセルロース類、例えば、ヒドロキシエチルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース；デンプン、ペクチン；多糖類、例えば、トラガント、アラビアゴム、グアーガム、シュークロース脂肪酸エステル、キサンタンガム、脂質、ろう、モノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリド、セチルアルコール、ステリルアルコール、パラフィルムワックス等、水素化植物及びヒマシ油、モノステアリン酸グリセロール、キシリトール、マニトール(m a n i t o l)及びソルビトールを含むポリオレフィン類、クエン酸及び酒石酸、エジピン酸(e d i p i c a c i d)、メレアイン酸(m e l e a i c a c i d)、リンゴ酸、クエン酸を含む ヒドロキシ酸類；CAP、HPMC AS、セラックなどの腸溶性高分子、並びにこれらの組み合わせである。

【0024】

したがって、本発明は、また、高分子担体材料が、ポリエチレンオキシド；ポリビニルピロリドンポリプロピレンオキシド；ポリビニルピロリドン - コ - 酢酸ビニル；アクリル酸 - メタクリル酸コポリマー；ポリエチレン；ポリカプロラクトン；ポリエチレン - コ - ポリプロピレン；アルキルセルロース類、例えば、メチルセルロース；ヒドロキシアルキルセルロース類、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシブチルセルロース；ヒドロキシアルキルアルキルセルロース類、例えば、ヒドロキシエチルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース；デンプン、ペクチン；多糖類、例えば、トラガント、アラビアゴム、グアーガム、シュークロース脂肪酸エステル、キサンタンガム、脂質、ろう、モノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリド、セチルアルコール、ステリルアルコール、パラフィルムワックス等、水素化植物及びヒマシ油、モノステアリン酸グリセロール、キシリトール、マニトール(m a n i t o l)及びソルビトールを含むポリオレフィン類、クエン酸及び酒石酸、エジピン酸(e d i p i c a c i d)、メレアイン酸(m e l e a i c a c i d)、リンゴ酸、クエン酸を含む ヒドロキシ酸類；CAP、HPMC AS、セラックなどの腸溶性高分子、並びにこれらの組み合わせからなる群より選択される、(H E F)、(H E F¹)、(H E F²)、(H E F³)又は(H E F⁴)である、加熱溶融押出製剤(H E F⁵)に関する。

【0025】

本発明の文脈において好ましい高分子担体材料は、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)等のセルロース系高分子、又は、天然高分子の例であるアルギン酸塩、キトサン、トウモロコシ又はバレイショデンプンである。ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ酢酸ビニル(PVA)、ポリ乳酸(PLA)、又はポ

10

20

30

40

50

リ(メタクリル酸 - コ - アクリル酸エチル)(エボニックインダストリーズ(Evonik Industries)のオイドラギット(Eudragit)(登録商標))及びポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコールグラフトコポリマー(BASFのソルプラス(Soluplus)(登録商標))等のコポリマーが合成ポリマーとして一般に用いられる。

【0026】

したがって、本発明は、また、高分子担体材料が、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)等のセルロース系高分子、又は天然高分子の例であるアルギン酸塩、キトサン、トウモロコシ又はバレイショデンプン; ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ酢酸ビニル(PVA)、ポリ乳酸(PLA)、又はポリ(メタクリル酸 - コ - アクリル酸エチル)(エボニックインダストリーズ)のオイドラギット(登録商標)及びポリビニルカプロラクタム - ポリ酢酸ビニル - ポリエチレングリコールグラフトコポリマー(BASFのソルプラス(登録商標))等のコポリマーからなる群より選択される、(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)又は(HEF⁵)である加熱溶融押出製剤(HEF⁶)に関する。

10

【0027】

これら担体材料はすべて市販されている。

【0028】

更に、加熱溶融押出製剤は、任意選択的に、少なくとも1種の可塑剤を含み得る。

【0029】

したがって、本発明は、また、加熱溶融押出製剤が、少なくとも1種の可塑剤を更に含む、(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)、(HEF⁵)又は(HEF⁶)である加熱溶融押出製剤(HEF⁷)に関する。

20

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「可塑剤」は、本発明の高分子担体を可塑化できるすべての化合物を含む。

【0031】

可塑剤は、また、一般に、高分子溶融体の粘性を低下させることによって、加熱溶融押出時の加工温度及び押出機のトルクを低下させる。

【0032】

本発明において有用な可塑剤は、例として、低分子量ポリマー、オリゴマー、コポリマー、油、小有機分子、脂肪族ヒドロキシル基を有する低分子量ポリオール、エステル系可塑剤、グリコールエーテル、ポリ(プロピレングリコール)、マルチブロックポリマー、シングルブロックポリマー、低分子量ポリ(エチレングリコール)、クエン酸エステル系可塑剤、トリアセチン、プロピレングリコール及びグリセリンを含むことができ、これらに限定されない。

30

【0033】

そのような可塑剤は、また、エチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、2,3-ブチレングリコール、スチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール及び他のポリ(エチレングリコール)化合物、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ソルビトールラクテート(sorbitol lactate)、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル及びグリコール酸アリルとされ得る。そのような可塑剤はすべてアルドリッチケミカル社(Aldrich Chemical Co.)又はシグマケミカル社(Sigma Chemical Co.)などの供給元から市販されている。

40

【0034】

したがって、本発明は、また、加熱溶融押出製剤が、エチレングリコール、1,2-ブ

50

チレングリコール、2,3-ブチレングリコール、スチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール及び他のポリ(エチレングリコール)化合物、モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジ-エチレングリコールモノエチルエーテル、ソルビトールラクテート(sorbitol lactate)、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル及びグリコール酸アリルからなる群より選択される少なくとも1種の可塑剤を更に含む、(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)、(HEF⁵)、(HEF⁶)又は(HEF⁷)である加熱溶融押出製剤(HEF⁸)に関する。

10

【0035】

加熱溶融押出製剤中に使用される可塑剤の量は、その組成、物性、加熱溶融押出製剤に対する効果、加熱溶融押出製剤の他の成分との相互作用、及び他のそういった理由に依存する。概して、加熱溶融押出製剤の総重量に基づく可塑剤含有量は約40重量%を超えない。

【0036】

したがって、本発明は、また、加熱溶融押出製剤が、加熱溶融押出製剤の総重量に基づく10~40重量%の少なくとも1種の可塑剤を含む、(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)、(HEF⁵)、(HEF⁶)、(HEF⁷)又は(HEF⁸)である加熱溶融押出製剤(HEF⁹)に関する。

20

【0037】

更に、加熱溶融押出製剤は、例えば、色素、矯味矯臭薬、結合剤、充填剤、潤滑剤、フロー剤等のような他の原料を含み得る。そのような化合物の使用は、通常、最終市場製品(食品、飼料及び栄養補助食品製品)の特性を向上させるために必要である(又は所望される)。加熱溶融押出製剤に使用され得る更なる原料クラスは酸化防止剤である。

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「酸化防止剤」は、酸化を抑制する薬剤を意味するものであり、したがって、組成物中の酸素フリーラジカル又は遊離金属の存在に起因する酸化による調合製剤の劣化を防ぐために用いられる。そのような化合物としては、例として、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、次亜リン酸(hypophosphorous acid)、モノチオグリセロール、アスコルビン酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム(又は他の亜硫酸塩誘導体)、BHT、BHA、ビタミンE及びその誘導体又は没食子酸プロピル、並びに当業者に既知のその他化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0039】

したがって、本発明は、また、加熱溶融押出製剤が少なくとも1種の酸化防止剤を更に含む、(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)、(HEF⁵)、(HEF⁶)、(HEF⁷)、(HEF⁸)又は(HEF⁹)である加熱溶融押出製剤(HEF¹⁰)に関する。

40

【0040】

したがって、本発明は、また、加熱溶融押出製剤が、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、次亜リン酸(hypophosphorous acid)、モノチオグリセロール、アスコルビン酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム(又は他の亜硫酸塩誘導体)、BHT、BHA、ビタミンE及びその誘導体、並びに没食子酸プロピルからなる群より選択される少なくとも1種の酸化防止剤を更に含む、(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)、(HEF⁵)、(HEF⁶)、(HEF⁷)、(HEF⁸)、(HEF⁹)又は(HEF¹⁰)である加熱溶融押出製剤(HEF¹¹)に関する。

50

【0041】

この量は、通常、加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、5重量%を超えない。

【0042】

したがって、本発明は、また、加熱溶融押出製剤が、加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと5重量%以下の少なくとも1種の酸化防止剤を含む、(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)、(HEF⁵)、(HEF⁶)、(HEF⁷)、(HEF⁸)、(HEF⁹)、(HEF¹⁰)又は(HEF¹¹)である加熱溶融押出製剤(HEF¹²)に関する。

【0043】

1種以上の高分子担体中に細かくかつ均一に分散させた活性化化合物からなる医薬製剤を、固体分散体、ガラス溶液、分子分散体及び固溶体として記載してきた。本発明のホルトメット押出製剤(holt-met extruded formulation)に用いられる化合物についても同じである。固体分散体という用語は、不活性な賦形剤担体中に活性化化合物を粗大から微細に及ぶサイズで分散させた製剤を説明する一般用語として使用されている。ガラス溶液、分子分散体及び固溶体は、特に、加熱溶融押出プロセス中に結晶性活性化化合物の非晶質形態をその場で形成し、ポリマーマトリックス内に分散させた調合製剤を意味する。

10

【0044】

本発明による製剤は、加熱溶融押出法によって生成される。上記の好みはすべてこれら製剤の製造にも明らかに有効である。

20

【0045】

したがって、本発明は、

(i) 加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、0.5~50重量%(wt-%)、好ましくは5~20重量%、より好ましくは5~10重量%の、低透過性及び低溶解性を有する少なくとも1種の化合物と、

(ii) 加熱溶融押出製剤の総重量に基づくと、50~99.5重量%、好ましくは80~95重量%、より好ましくは90~95重量%の、少なくとも1種の高分子担体材料と、

が、
溶媒がまったくない状態で加熱溶融押出しされる、加熱溶融押出製剤の製造のための加熱溶融押出プロセス(HEP)に関する。

30

【0046】

すべての上記加熱溶融押出製剤(HEF)、(HEF¹)、(HEF²)、(HEF³)、(HEF⁴)、(HEF⁵)、(HEF⁶)、(HEF⁷)、(HEF⁸)、(HEF⁹)、(HEF¹⁰)、(HEF¹¹)及び(HEF¹²)はプロセス(HEP)によって生成される。

【0047】

加熱溶融押出プロセスは先行技術から既知である。

【0048】

本明細書において用語「加熱溶融押出」は、賦形剤ブレンドを溶融状態まで加熱し、続いて、オリフィスから押し出し、押出された製品をその最終形状へと形成し、それが冷却すると固化するプロセスを説明するために使用される。ブレンドは種々の加熱領域内を、通常、スクリー機構によって搬送される。スクリー又はスクリー(複数)は、円筒状バレル内の可変速モータによって回転し、スクリーの外径とバレルの内径との間にはわずかな隙間しかない。この形態において、バレル壁において、及びスクリーファイト(screw flight)間に高い剪断力が生成され、これにより、粉末ブレンドの種々の成分が十分に混合され、非凝集化される。加熱溶融押出機器は、通常、単軸スクリー又は2軸スクリー式装置であるが、2つを超えるスクリー要素を含み得る。一般的な加熱溶融押出装置は、混合/搬送領域、加熱/溶融領域及びオリフィスまで続くポンピング領域を含む。混合/搬送領域において、粉末ブレンドが混合され、凝集体がスクリー要素とバレルとの間の剪断力によって一次粒子に分解される。加熱/溶融領域において

40

50

、搬送固体がこの領域を通過するにつれて溶融するように、温度は、ブレンド中の高分子担体の融点又はガラス転移温度であるかそれを上回る。高分子担体は、活性物質若しくは活性物質（複数）及び機能性成分を分散させたマトリックス、又は出口オリフィスにおいて連続的な複合物が形成されるように活性物質若しくは活性物質（複数）及び機能性成分を結合させる接着剤として機能する。溶融状態になると、均質化されたブレンドは、ブレンドの溶融状態を維持する別の加熱領域を通過してオリフィスへと押し出される。オリフィスにおいて、溶融ブレンドは、ストランド、シリンダ又はフィルムへと形成され得る。出る押出成形物は、その後、通常、空冷プロセスによって固化させる。固化すると、押出成形物は、その後、更に加工されて、ペレット、球体、細粉、錠剤等を形成してもよい。

【0049】

上記に類似する単軸スクリー式装置の例は、Randcastle Microtruder、型式RCP-0750である。

【0050】

2軸スクリー式装置の例は、Xplore 5cc円錐型又はサーモサイエンティフィック(Thermo Scientific)Haake PolyLab OS Rheodrive7、Haake Rheomex OS PTW 16である。

【0051】

温度は、提案される発明において考慮すべき重要なプロセス因子である。

【0052】

好ましくは用いられる加熱溶融押出プロセスは、高温で行われる。すなわち、押出機の加熱領域は室温（約20）を超える。加工中における化合物の劣化又は分解を最小限にする動作温度範囲を選択することが重要である。動作温度範囲は、概して、約50～約300の範囲であり、押出機の加熱領域の設定によって決定される。加熱溶融押出中の混合物の温度は300を超えず、好ましくは、250を超えない。

【0053】

したがって、本発明は、また、押出機の加熱領域の動作温度範囲が、概して、約50～約300の範囲であり、好ましくは、加熱溶融押出中の混合物の温度が300を超えず、より好ましくは、250を超えない、(HEP)である加熱溶融押出プロセス(HEP¹)に関する。

【0054】

使用されるすべての原料は乾燥状態（溶媒なし）であり、ミキサー又はホッパーに入れられ、完全に混合されるまで攪拌される（ブレンドされる）。この混合物は、その後、高分子担体材料を溶融又は軟化させるのに十分な速度及び温度で加熱溶融押出しされ、成分の劣化を最小限にするとともに、後に適切な粒子へと粉砕されるか細断される押出成形物を形成する。

【0055】

製剤の成分を押出機に供給する手法について考慮すべきである。いくつかの実施形態においては、すべての製剤成分はともにブレンドされ、押出機に供給される前にブレンド済み混合物を形成する。これは任意の従来の混合又はブレンド技術によって行うことができる。あるいは、同時に行う場合、及び押出機の混合/搬送領域において製剤成分の適切な混合が行われる場合、製剤成分は個々に供給してもよい。

【0056】

通常、及び好ましくは、加熱溶融押出において溶媒は使用されない。

【0057】

本発明の実施において用いられる押出機は、乾燥飼料を処理するように装備され、固体搬送領域、1つ又は複数の加熱領域及び押出ダイを有する任意の市販のモデルとされ得る。プラベンダー社(BRABENDER)又はKILLIONにより製造されるような二段単軸スクリー式押出機はそのような2つの装置である。押出機が複数の別個の温度制御可能な加熱領域を有すると有利とされ得る。

【0058】

10

20

30

40

50

特に有利な製剤を得るために、押出プロセス時に条件の多くを変更することができる。そのような条件としては、例として、製剤組成、供給速度、動作温度、押出機スクリー毎分回転数、滞留時間、ダイ構成、加熱領域長さ及び押出機トルク及び/又は圧力が挙げられる。そのような条件を最適化するための方法については当業者に既知である。

【0059】

製剤に可塑剤、及び任意選択的に、酸化防止剤を含めることによって、加工温度、圧力及び/又はトルクを低下させてもよい。可塑剤（及び酸化防止剤）は本発明の実施に必須ではない。それらの製剤への添加は本発明の範囲内であると考えられる。

【0060】

上記の加熱溶融押出製剤（HEF）、（HEF¹）、（HEF²）、（HEF³）、（HEF⁴）、（HEF⁵）、（HEF⁶）、（HEF⁷）、（HEF⁸）、（HEF⁹）、（HEF¹⁰）、（HEF¹¹）及び（HEF¹²）を、食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品として、又は食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品において使用することができる。

10

【0061】

そのような製剤はプレミックスを使用することも可能である。プレミックスは、その後、最終製品を作製するために使用される。

【0062】

したがって、本発明は、また、食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品における少なくとも1つの加熱溶融押出製剤（HEF）、（HEF¹）、（HEF²）、（HEF³）、（HEF⁴）、（HEF⁵）、（HEF⁶）、（HEF⁷）、（HEF⁸）、（HEF⁹）、（HEF¹⁰）、（HEF¹¹）及び/又は（HEF¹²）の使用に関する。

20

【0063】

したがって、本発明は、また、食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品のプレミックスにおける、上に記載及び開示した加熱溶融押出製剤の使用に関する。

【0064】

したがって、本発明は、また、少なくとも1つの加熱溶融押出製剤（HEF）、（HEF¹）、（HEF²）、（HEF³）、（HEF⁴）、（HEF⁵）、（HEF⁶）、（HEF⁷）、（HEF⁸）、（HEF⁹）、（HEF¹⁰）、（HEF¹¹）又は（HEF¹²）を含む食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品に関する。

30

【0065】

したがって、本発明は、また、少なくとも1つの加熱溶融押出製剤（HEF）、（HEF¹）、（HEF²）、（HEF³）、（HEF⁴）、（HEF⁵）、（HEF⁶）、（HEF⁷）、（HEF⁸）、（HEF⁹）、（HEF¹⁰）、（HEF¹¹）又は（HEF¹²）を含む食品製品、飼料製品及び/又は栄養補助食品のプレミックスに関する。

【0066】

本発明を以下の実施例によって説明する。すべての温度は °C で表し、すべての部及び百分率は重量に関する。

【0067】

[実施例]

40

[実施例1]

Xplore 5cc円錐型同時回転2軸スクリー式マイクロコンパウンダーを用いてβ-カロテンの加熱溶融押出（HME）プロセスを実施した。ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC；ダウケミカル社（Dow Chemicals）のMethocel E5又はMethocel E19）、ポリエチレングリコール（シグマアルドリッチ社（Sigma Aldrich）のPEG200）及び結晶β-カロテン（DSMニュートリショナルプロダクツリミテッド（DSM Nutritional Products Ltd.））を、それぞれ59.4/39.6/1重量%の割合で、手動で予め混合した。プレミックスを、水平ピストンを用いて、窒素パージした押出機に供給した。すべてのバレルの温度を160°Cに設定した。250rpmの初期スクリー速度を

50

2分間選択し、続いて、400rpmを8分間選択した。押出成形物を、その後、押出機の底部にあるバルブを開くことによって、150rpmの低下したスクリー速度で回収した。押出成形物を水中に溶解させ、 β -カロテンの分散粒度は、レーザー回折（マルバーンインスツルメンツ社（Malvern Instruments）マスターサイザー3000（Mastersizer 3000））により決定した。得られた分散粒度分布は単峰性であり、平均粒度 $d_{10} = 0.457 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 0.637 \mu\text{m}$ 及び $d_{90} = 0.901 \mu\text{m}$ であった。

【0068】

[実施例2]

Xplore 5cc円錐型同時回転2軸スクリー式マイクロコンパウンダーを用いて β -カロテンの加熱溶融押出（HME）プロセスを実施した。ポリビニルカプロラクタム-ポリ酢酸ビニル-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（BASF社のソルプラス）と結晶 β -カロテン（DSMニュートリショナルプロダクツリミテッド）とを手動で予め混合した。 β -カロテン含有量は1重量%であった。プレミックスを、水平ピストンを用いて、窒素パージした押出機に供給した。すべてのバレルの温度を160℃に設定した。250rpmのスクリー速度を選択し、5分間混合を行った。スクリー速度を、その後、50rpmに低下し、バルブを回すことによって底部開口部から混合物を押し出した。押出されたストランドを室温まで冷却した。押出成形物を水中に溶解させ、 β -カロテンの分散粒度を光相関分光法（ベックマンコールター社（Beckman Coulter）Delsa Nano S粒子分析器）によって測定した。細かい単峰性の分布が得られ、平均粒度 $d_{10} = 43.9 \text{ nm}$ 、 $d_{50} = 62.8 \text{ nm}$ 及び $d_{90} = 91.1 \text{ nm}$ であった。2重量%の β -カロテンを含有する押出成形物の分散粒度は、 $d_{10} = 50.1 \text{ nm}$ 、 $d_{50} = 57.5 \text{ nm}$ 及び $d_{90} = 66.1 \text{ nm}$ であり、類似していた。HME前及びHME後の β -カロテンの結晶化度を示差走査熱量測定（DSC）によって測定した。試料を蓋に穴のある50 μL の密閉アルミニウム皿に入れて量り、5℃/分度20℃から195℃に加熱した。純粋結晶 β -カロテンのDSC溶解ピークは182℃以下であった。 β -カロテン溶解ピークはHME後にもはや視認できず、HMEによる結晶化度の喪失を示した。

【0069】

[実施例3]

β -カロテンの連続的な加熱溶融押出（HME）を同時回転2軸スクリー式押出機（サーモサイエンティフィック社のHaake PolyLab OS Rheodrive 7、Haake Rheomex OS PTW16）で実施した。 β -カロテンとHPMC（ダウケミカル社のMethocel E19）とのプレミックスをふるいにかけて粉末を20分間窒素下でブレンドすることによって調製した。このプレミックスを、押出機の第1のバレルに重量測定フィーダ（ブラベンダーテクノロジー社（Brabender Technology））を用いて502g/hで加えた。PEG200（シグマアルドリッチ社）を、液体ポンプ（HNPMikrosystem）により329g/hで下流の次のバレルに供給した。押出成形物の組成は、したがって、HPMC、PEG200及び β -カロテンがそれぞれ、59.4/39.6/1重量%であった。全バレルを160℃まで加熱し、450rpmのスクリー速度を選択した。直径1mmのダイを押出機のヘッドに取り付け、押出成形物のストランドをコンベヤベルト上で室温まで冷却させた。 β -カロテンの分散粒度を実施例1に記載したレーザー回折によって決定した。単峰性の粒度分布が得られ、平均粒度 $d_{10} = 0.407 \mu\text{m}$ 、 $d_{50} = 0.548 \mu\text{m}$ 及び $d_{90} = 0.734 \mu\text{m}$ であった。連続的なHMEの前及び後の β -カロテンの結晶化度を実施例2に記載したDSCによって測定した。 β -カロテンの吸熱溶解ピークは押出成形物のDSC曲線において検出されなかった。

フロントページの続き

(74)代理人 100165526

弁理士 阿部 寛

(72)発明者 テレキ, アレクサンドラ

スイス, シーエイチ 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 アドラー, カミーユ

スイス, シーエイチ 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

合議体

審判長 瀬良 聡機

審判官 富永 みどり

審判官 安孫子 由美

(56)参考文献 国際公開第2008/080037(WO, A2)

特表2007-519409(JP, A)

国際公開第2013/127807(WO, A1)

特開2013-209372(JP, A)

中国特許出願公開第102451179(CN, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A23L