

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6173912号
(P6173912)

(45) 発行日 平成29年8月2日(2017.8.2)

(24) 登録日 平成29年7月14日(2017.7.14)

| (51) Int. Cl. | F I |
|---------------------------------|----------------|
| A 6 1 K 47/34 (2017.01) | A 6 1 K 47/34 |
| A 6 1 K 9/30 (2006.01) | A 6 1 K 9/30 |
| A 6 1 K 9/50 (2006.01) | A 6 1 K 9/50 |
| A 6 1 K 31/167 (2006.01) | A 6 1 K 31/167 |
| A 6 1 K 31/192 (2006.01) | A 6 1 K 31/192 |

請求項の数 16 (全 39 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2013-529420 (P2013-529420) |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年9月20日 (2011.9.20) |
| (65) 公表番号 | 特表2013-537241 (P2013-537241A) |
| (43) 公表日 | 平成25年9月30日 (2013.9.30) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2011/052406 |
| (87) 国際公開番号 | W02012/040234 |
| (87) 国際公開日 | 平成24年3月29日 (2012.3.29) |
| 審査請求日 | 平成26年9月16日 (2014.9.16) |
| (31) 優先権主張番号 | 61/384, 351 |
| (32) 優先日 | 平成22年9月20日 (2010.9.20) |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 511205666 エスピーアイ ファーマ, インコーポレイ テッド アメリカ合衆国, デラウェア州 1980 9, ウィルミントン, スイート 210 , 503 カー ロード |
| (73) 特許権者 | 513065871 ダイアン・ゴル アメリカ合衆国デラウェア州19809, ウィルミントン, カー ロード 503, スイート 210 |

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロカプセル化プロセスおよび製品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性医薬成分を含むコア材料と；

前記コア材料を取り囲むポリマーコーティングであって、該ポリマーコーティングは、カチオンポリマー、およびアニオンポリマーとしてポリホスフェートを含み、前記ポリホスフェートは、様々な鎖長の直鎖ポリホスフェートの混合物であり、前記ポリホスフェート混合物が、中鎖ポリホスフェートおよび長鎖ポリホスフェートであり、 1 μm ~ 20 μm の範囲の均一な厚さを有するポリマーコーティングと；

を含む組成物であって、

前記組成物は口腔内で 0.5 分 ~ 2 分の期間にわたって活性医薬成分の一部の制御された放出を提供し、胃腸管で残りの活性医薬成分の調節放出を提供する、組成物。

【請求項 2】

前記組成物はマイクロカプセルの形態を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ポリマーコーティングは親水性である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ポリマーコーティングの均一な厚さは 0.2 μm ~ 2.0 μm の範囲にわたって変動する、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ポリマーはさらに架橋剤を含む、請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

20

【請求項 6】

前記活性医薬成分としてアセトアミノフェン、イブプロフェン、デクスイブプロフェンリシネート、ナプロキセン、ロペラミド、ジメンヒドリナート、ドキシラミン、デキストロメトルフアンおよびクロルフェニラミンを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記カチオンポリマーは、A タイプゼラチン、B タイプゼラチン、ゼラチン加水分解物、ゼラチンサクシニレート、オボアルブミン、血清アルブミン、カゼイン、キチン、ポリビニルアミン、セルロース誘導体、またはそれらの混合物からなる群から独立して選択される、請求項 1 - 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記カチオンポリマーは、A タイプゼラチン、B タイプゼラチン、ゼラチン加水分解物、ゼラチンサクシニレート、およびそれらの混合物からなる群から独立して選択される、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

ポリホスフェート、キトサン、直鎖シリコーン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カラゲナン、酢酸フタル酸セルロース、ペクチン、カルボキシメチルセルロース、エチレン無水マレイン酸またはそれらの混合物からなる群から独立して選択されるアニオンポリマーをさらに含む、請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記コア材料は水溶性味覚閾値および 6 以下の関連 pH を有し；

前記ポリマーコーティングは水溶性味覚閾値の関連 pH 以下の pH 値を有する、請求項 1 - 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記水溶性味覚閾値は $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L} \sim 1 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$ の範囲である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記コア材料は水溶性味覚閾値および 6 以上の関連 pH を有し；

前記ポリマーコーティングは水溶性味覚閾値の関連 pH 以下の pH 値を有する、請求項 1 - 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記水溶性味覚閾値は $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L} \sim 1 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$ の範囲である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載の組成物を含み、さらに、賦形剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、糖アルコール、着色剤、香味剤およびそれらの組み合わせからなる群より独立して選択される 1 つ以上の薬学的に許容される成分を含む、医薬製剤。

【請求項 15】

前記組成物は 160 MPa までの圧縮圧力で圧縮可能であり、組成物の味覚遮蔽および調節放出特性を保持する、請求項 14 に記載の医薬製剤。

【請求項 16】

口腔内で放出される活性医薬成分の一部は、味覚遮蔽されている、請求項 1 - 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] 本発明はマイクロカプセルを形成するためのプロセスおよび生成されたマイクロカプセルならびにそのようなマイクロカプセルを使用する医薬製剤の製造および使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

【0002】 マイクロカプセルは、ゼラチン、脂質、デンプン、セルロースタンパク質、例えば乳清タンパク質、多糖、ワックスまたはポリアクリル酸などの材料の薄いコーティング内部の固体の小粒子、液滴、またはそれらの組み合わせである。

【0003】

【0003】 マイクロカプセル化された化合物の使用は、カプセル化されていない化合物の使用よりも多くの利点を有する。特に、マイクロカプセル化はコア材料をその環境から分離し、味覚遮蔽、制御された放出速度、毒性の低減、および酸化および湿気に対する保護、ならびに固化の防止を提供する。コア材料の放出速度およびコア材料のカプセル壁を介した拡散は壁組成、その厚さおよび壁の構造を変化させることにより制御することができる。

10

【0004】

【0004】 単純または複雑なコアセルベーションマイクロカプセル化技術を使用して、マイクロカプセルを製造することができる。これらの技術は知られているが、プロセスが長くなることがあり、望ましくない溶媒を含むことがあり、望まれていない凝集が起こることがあり、マイクロカプセルサイズの制御に限界があることがある。

【発明の概要】

【0005】

【0005】 本発明はコア材料（ある味覚値を有する）およびポリマコーティングを含む組成物の様々な実施形態およびこれを製造する方法を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、口腔内で0.5分～2分の期間にわたって味覚遮蔽されたコア材料の一部の放出を提供し、胃腸管で残りのコア材料の調節放出を提供する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは、コア材料を実質的に取り囲み、カチオンポリマ、および任意でアニオンポリマを含む。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングはカチオンポリマおよびアニオンポリマを含む。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングはさらに、架橋剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物はマイクロカプセルの形態を有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは親水性である。

20

【0006】

【0006】 本発明によれば、ポリマコーティングは1 μm～20 μmの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングの均一な厚さは0.2 μm～2.0 μmの範囲にわたって変動する。

30

【0007】

【0007】 本発明によれば、コア材料は活性医薬成分を含む。いくつかの実施形態では、活性医薬成分としてはアセトアミノフェン、イブプロフェン、デクスイブプロフェンリシネート、ナプロキセン、ロペラミドジメンヒドリナート、ドキシラミン、デキストロメトर्फアンおよびクロルフェニラミンが挙げられる。

【0008】

【0008】 いくつかの実施形態では、ポリマコーティング中に含まれるカチオンポリマとしては下記が挙げられる：Aタイプゼラチン、Bタイプゼラチン、ゼラチン加水分解物、ゼラチンサクシニレート、オボアルブミン、血清アルブミン、カゼイン、キチン、ポリビニルアミン、セルロース誘導体、またはそれらの混合物。

40

【0009】

【0009】 いくつかの実施形態では、ポリマコーティングに含まれるアニオンポリマとしては、ポリホスフェート、キトサン、直鎖シリコーン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カラゲナン、酢酸フタル酸セルロース、ペクチン、カルボキシメチルセルロース、エチレン無水マレイン酸またはそれらの混合物が挙げられる。いくつかのそのような実施形態では、ポリホスフェートは、様々な鎖長の直鎖ポリホスフェートの混合物である。いくつかのそのような実施形態では、ポリホスフェート混合物は、中鎖ポリホスフェートおよび長鎖ポリホスフェートである。いくつかの実施形態では、コア材料は水溶性味覚閾値および6以下の関連pHを有し、ポリマコーティングは水溶性味覚閾値の関連pH以下のpH値を有する。他の実施形態では、コア材料は水溶性味覚閾値および6以上の関連pH

50

を有し、ポリマコーティングは水溶性味覚閾値の関連 pH 以下の pH 値を有する。いくつかのそのような実施形態では、水溶性味覚閾値は $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L} \sim 1 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$ の範囲である。

【0010】

【0010】 他の実施形態では、本発明は、上記で記載される組成物を含み、さらに1つ以上の薬学的に許容される成分を含む医薬製剤に関する。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される成分は、賦形剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、糖アルコール、着色剤、香味剤およびそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、製剤は160MPaまでの圧縮圧力で圧縮することができ、組成物の味覚遮蔽および調節放出特性を保持し得る。

10

【0011】

【0011】 前記概要、ならびに下記の本発明の詳細な説明は、添付の図面と共に読みとよりよく理解されるであろう。発明を説明するために、図面において現在好ましい実施形態が示されている。しかしながら、発明は異なる形態で具体化することができ、よって、本明細書で記載される実施形態に限定されるものとして理解されるべきではないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】 【0012】 図1は味覚遮蔽特性を有する例示的なマイクロカプセル組成物のSEMを示す図であり、実施例8で記載されるように、コア材料はアセトアミノフェンであり、ポリマコーティングはゼラチン、ポリホスフェートおよびトランスグルチマーゼを含む。

20

【図2】 【0013】 図2は味覚遮蔽特性を有する例示的なマイクロカプセル組成物のSEMを示す図であり、実施例8で記載されるように、コア材料はアセトアミノフェンであり、ポリマコーティングはゼラチン、ポリホスフェートおよびトランスグルチマーゼを含む。

【図3】 【0014】 図3は味覚遮蔽特性を有する例示的なマイクロカプセル組成物のSEMを示す図であり、実施例8で記載されるように、コア材料はアセトアミノフェンであり、ポリマコーティングはゼラチン、ポリホスフェートおよびトランスグルチマーゼを含む。ポリマコーティングは $2.16 \mu\text{m} \sim 3.84 \mu\text{m}$ の範囲の厚さを有する。

【図4】 【0015】 図4はpHの関数としての、未コートイブプロフェンの水溶性を示す図である。

30

【図5】 【0016】 図5は味覚遮蔽特性を有する例示的なマイクロカプセル組成物のSEMを示す図であり、実施例1で記載されるように、コア材料はアセトアミノフェンであり、ポリマコーティングはゼラチン、ポリホスフェートおよびトランスグルチマーゼを含む。

【図6】 【0017】 図6は先行技術組成物と比較した、実施例2で記載される本発明の実施形態からのアセトアミノフェンの調節放出を示す。

【図7】 【0018】 図7は未コートイブプロフェンと比較した、実施例8で記載される本発明の実施形態からのイブプロフェンの調節放出を示す。

【図8】 【0019】 図8は未コートアセトアミノフェンと比較した、実施例9で記載される本発明の実施形態からのアセトアミノフェンの調節放出を示す。

【発明を実施するための形態】

40

【0013】

【0020】 ある実施形態では、本発明は、コア材料の味覚値を味覚遮蔽し、組成物からのコア材料の調節放出を提供する組成物を提供する。

【0021】 いくつかの実施形態では、組成物は、(i)ある味覚値を有するコア材料；および(ii)コア材料を実質的に取り囲むポリマコーティングを含み、そのような組成物はコア材料の味覚値を味覚遮蔽し、組成物からのコア材料の放出を調節する。いくつかの実施形態では、組成物はマイクロカプセルの形態をとることができる。いくつかの実施形態では、マイクロカプセルは個々のマイクロカプセルとして存在する。いくつかの実施形態では、過半数のマイクロカプセルは個々のマイクロカプセルとして存在し、マイクロカプセルの任意の凝集物は、凝集物外表面上のポリマコーティングを欠いている。

50

【 0 0 1 4 】

[0022] 本明細書では、味覚遮蔽は被験体の口腔内でのコア材料の不愉快な味覚値を変更、遮蔽または低減することを意味する。コア材料の味覚値は、甘味、苦味、スパイシーまたは辛さ、酸味、塩味、および旨味（それぞれ、様々な程度）を含み得る。

【 0 0 1 5 】

[0023] 1つの実施形態では、味覚遮蔽は味覚パネルにより決定され得る。例示的な味覚パネルは、選択された数の、いずれかの性別の健康なヒトボランティアおよび選択された年齢群を使用して、標準味覚組成物を使用して実施され得る。例えば、より苦いコア材料の場合、6-n-プロピルチオウラシルが使用され得る。全てのボランティアに対する味覚閾値が、標準味覚組成物の様々な希釈を作製することにより決定することができる。味盲および優れたテイスターは拒絶してもよい。ボランティアの選択されたパネルはその後組成物の味覚を選択された時間の間、組成物を口の中に入れてそのまま試験してもよい。選択された時間としては0.5 - 1分；1 - 2分、3分、4分および5分が挙げられる。組成物の味覚は、0 - 5の範囲の知覚スケールに基づきランク付けされてもよく、0 = 良好、1 無味、2 = わずかに苦い、3 = 苦い、4 = 非常に苦い、5 = ひどいである。

【 0 0 1 6 】

[0024] いくつかの実施形態では、本発明によれば、味覚遮蔽組成物は、過半数の、口腔内5分までの間0 ~ 2のパネルランキングを有し得る。いくつかの実施形態では、本発明によれば、味覚遮蔽組成物は、少なくとも55%の、口腔内5分までの間0 ~ 2のパネルランキングを有し得る。いくつかの実施形態では、本発明によれば、味覚遮蔽組成物は少なくとも60%の、口腔内5分までの間0 ~ 2のパネルランキングを有し得る。いくつかの実施形態では、本発明によれば、味覚遮蔽組成物は、少なくとも70%の、口腔内5分までの間0 ~ 2のパネルランキングを有し得る。いくつかの実施形態では、本発明によれば、味覚遮蔽組成物は、少なくとも80%の、口腔内5分までの間0 ~ 2のパネルランキングを有し得る。いくつかの実施形態では、本発明によれば、味覚遮蔽組成物は、少なくとも90%の、口腔内5分までの間0 ~ 2のパネルランキングを有し得る。いくつかの実施形態では、本発明によれば、味覚遮蔽組成物は、少なくとも95%の、口腔内5分までの間0 ~ 2のパネルランキングを有し得る。

【 0 0 1 7 】

[0025] 別の実施形態では、味覚遮蔽は、本発明による組成物から患者の口腔内に放出され、よって、患者が薬物を味わうのが防止されるコア材料の量により決定され得る。1つの実施形態では、本発明によれば、コア材料の味覚を味覚遮蔽する組成物は、約40wt%未満の薬物を患者の口腔内に放出することができ、他の実施形態では、本発明によれば、コア材料の味覚を味覚遮蔽する組成物は、約30wt%未満；約20wt%未満；約10wt%未満；約0.5%未満；約0.1%未満；約0.05%未満；約0.03%未満；または約0.01%未満の薬物を放出することができる。

【 0 0 1 8 】

[0026] いくつかの実施形態では、コア材料は水溶性味覚閾値および6以下の関連pHを有する。本明細書では、水溶性味覚閾値はコア材料が知覚され得る水中でのコア材料のモル濃度を意味する。いくつかの実施形態では、コア材料は水溶性味覚閾値および6以上の関連pHを有する。いくつかのそのような実施形態では、関連pHは、コア材料のpKaに対応し得る。コア材料水溶性味覚閾値は、 $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L} \sim 1 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$ の範囲とすることができる。

【 0 0 1 9 】

[0027] 例えば、図4は未コートイブプロフェンに対する水溶性味覚閾値対pHを示す。未コートイブプロフェンの水溶性はpHの増加と共に増加する。5未満のpHでは、未コートイブプロフェンは 10^{-3} 未満の水溶性味覚閾値を有し、本明細書で記載される味覚パネルによるランキングに従いほとんど知覚されないか、知覚されなかった。

【 0 0 2 0 】

[0028] 本明細書では、「調節放出」は、本明細書で記載されるポリマコーティングの

10

20

30

40

50

様々な実施形態を欠く組成物に対し、または本明細書に記載されるポリマコーティングの様々な実施形態由来の異なるポリマコーティングを有する組成物に対し、遅延放出、持続放出、徐放、放出防止、および/またはそうでなければ、コア材料の被験体の胃腸管への放出の延長を含む。

【 0 0 2 1 】

[0029] 本開示によれば、組成物の様々な実施形態は、コア材料の味覚値を味覚遮蔽することができ、一方、コア材料の組成物からの放出も調節することもできる。いくつかの実施形態では、コア材料の調節放出は、被験体の胃腸管において予め決められた期間後未コートコア材料の放出プロファイルに実質的に近づくコア材料放出プロファイルに対応し得る。いくつかの実施形態では、コア材料の調節放出は被験体の口腔から放出されてから

10

【 0 0 2 2 】

[0030] いくつかの実施形態では、「実質的に近づく」は、ポリマコートコア材料の溶解が、本明細書に記載される予め決められた時間および条件での未コートコア材料の溶解の少なくとも90%、好ましくは95%であることを意味する。そのような実施形態では、被験体の胃腸管内での予め決められた時間は、少なくとも：5分；20分；30分；45分および60分であり得る。いくつかのそのような実施形態では、ポリマコートコア材料溶解および未コートコア材料溶解は、水溶液中37 で、pH 1.2 ~ 8の溶液を用いて測定してもよい。

20

【 0 0 2 3 】

[0031] いくつかの実施形態では、「実質的に近づく」は、本明細書に記載される予め決められた時間および条件でのポリマコートコア材料の溶解の少なくとも90%、好ましくは95%の溶解を意味する。いくつかのそのような実施形態では、被験体の胃腸管内での予め決められた時間は、少なくとも：5分；20分；30分；45分および60分であり得る。いくつかのそのような実施形態では、コア材料溶解および未コートコア材料溶解は、リン酸緩衝液を有する水溶液中37 で、pH 1.2 ~ 8の溶液を用いて測定してもよい。

【 0 0 2 4 】

[0032] いくつかの実施形態では、コア材料の組成物の調節放出は、被験体の胃腸管における予め決められた期間後のセルロース系コーティングを有する組成物からのコア材料の放出よりも大きな、本明細書に記載される予め決められた時間および条件でのコア材料の溶解に対応してもよい。そのような実施形態では、コア材料の調節放出は、セルロースコート材料からのコア材料の放出よりも少なくとも2倍大きくてもよい。他のそのような実施形態では、コア材料の調節放出はセルロースコート材料からのコア材料の放出に比べ少なくとも3倍大きくてもよい。他のそのような実施形態では、コア材料の調節放出はセルロースコート材料からのコア材料の放出に比べ少なくとも4倍大きくてもよい。いくつかのそのような実施形態では、被験体の胃腸管内での予め決められた時間は、少なくとも：5分；20分；または30分であり得る。いくつかのそのような実施形態では、コア材料溶解および未コートコア材料溶解は、リン酸緩衝液を有する水溶液中37 で、pH 1

30

40

【 0 0 2 5 】

[0033] コア

ポリマコーティング中にカプセル化され得る任意のコア材料が、本発明の実施形態において使用され得る。いくつかの実施形態では、コアは固体、疎水性液体または固体および疎水性液体の混合物である。固体としては、活性医薬成分 (API)、栄養補助食品、栄養補助剤、ビタミンまたはそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。好適なそのようなAPIとしては、Physician's Desk Reference, 61st ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2007 (参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) において記載されるものが挙げられるが、それらに限定されない。疎水性液体としては、グリース、油また

50

はその混合物が挙げられるが、それらに限定されない。油としては、脂肪酸、トリグリセリドまたはそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0026】

[0034] いくつかの実施形態では、本発明のコア材料は約1 μm ~ 約500 μmであってもよい。

[0035] 1つの実施形態では、コア材料は活性医薬成分である。別の実施形態では、コア材料は2つ以上の活性医薬成分の組み合わせである。本明細書では、活性医薬成分は薬学的に許容される、治療的有効量の薬物、薬学的に許容される塩、立体異性体および立体異性体の混合物、溶媒和物（水和物を含む）、多形、および/またはそのエステルを含む。活性医薬成分の例示的なクラスとしては、鎮痛薬（NSAID）；抗下痢薬；H₂-アンタゴニスト；血圧降下剤；抗ヒスタミン薬/風邪薬；抗コレステロール薬；ダイエット；刺激薬；酔い止め；鎮静剤；精神病薬；ステロイド；および抗コリン作用薬が挙げられるが、それらに限定されない。例示的な活性医薬成分としてはアセトアミノフェン；イブプロフェン；デクスイブプロフェンリシネート；ナプロキセン；ロペラミド；ファモチジン；ファニチジン；シメチジン；リシノプリル；クロルフェニラミン；プソイドエフェドリン；フェニルプロパノールアミン；ジフェンヒドラミン；プロムフェニラミン；エフェドリン；デキストロメトर्फアン；フェニレフリン；アトルバスタチン（Lipitor および Torvast）；フルバスタチン（Lescol）；ロバスタチン（Mevacor、Altocor、Altoprev）；ピタバスタチン（Livalo、Pitavva）；プラバスタチン（Pravachol、Selektine、Lipostat）；ロスバスタチン（Crestor）；シンバスタチン；アンフェタミン；テオフィリン；8-クロルテオフィリン；ジメンヒドリナート；フェノバルビタール；ドキシラミン；コデイン；メチルドパ；フェニルトロキサミン；フェニラミン；ジスルフィラム；プレドニゾン；プレドニゾロン；およびピロカルピンならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、活性医薬成分としては、アセトアミノフェン；イブプロフェン；デクスイブプロフェンリシネート；ナプロキセン；ロペラミド；ファモチジン；ファニチジン；シメチジン；リシノプリル；ジメンヒドリナート；ドキシラミン；デキストロメトर्फアン；およびクロルフェニラミンが挙げられる。

【0027】

[0036] ポリマコーティング

いくつかの実施形態では、ポリマコーティングはカチオンポリマおよび任意でアニオンポリマを含む。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングはカチオンポリマおよびアニオンポリマを含む。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングはカチオンポリマ、アニオンポリマおよび架橋剤を含む。

【0028】

[0037] いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは親水性である。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングはコア材料の水溶性味覚閾値の関連pH以下のpH値を有してもよい。

【0029】

[0038] 本明細書では、「実質的に取り囲む」は、コア材料表面積の少なくとも90%がポリマコーティングにより囲まれることを意味する。

[0039] 図2は味覚遮蔽および調節放出特性を有し、実施例8で記載されるように、コア材料はアセトアミノフェンであり、ポリマコーティングはゼラチン、ポリホスフェートおよびトランスグルチマーゼを含む、例示的なマイクロカプセル組成物の30×倍率でのSEMを示す。マイクロカプセル組成物は主として個々の粒子である。図示されるように、任意の凝集マイクロカプセルは、凝集物上にコーティングを含まない。

【0030】

[0040] 図3は、味覚遮蔽および調節放出特性を有し、実施例8で記載されるように、コア材料はアセトアミノフェンであり、ポリマコーティングはゼラチン、ポリホスフェートおよびトランスグルチマーゼを含む、例示的なマイクロカプセル組成物の、図2におけ

10

20

30

40

50

る画像の500倍率でのSEMを示す。示されるように、ポリマコーティング100はアセトアミノフェンコア材料110を実質的に取り囲む。

【0031】

[0041] いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは1 μ m~20 μ mの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは1 μ m~15 μ mの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは1 μ m~10 μ mの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは1 μ m~5 μ mの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは2 μ m~20 μ mの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは2 μ m~15 μ mの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは2 μ m~10 μ mの範囲の均一な厚さを有する。いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは2 μ m~5 μ mの範囲の均一な厚さを有する。

10

【0032】

[0042] いくつかの実施形態では、ポリマコーティングの均一な厚さはばらつきを有し得る。いくつかの実施形態では、均一なポリマコーティングの厚さは0.2 μ m~2.0 μ mの範囲にわたって変動し得る。いくつかの実施形態では、均一なポリマコーティングの厚さは、0.2 μ m~1.5 μ mの範囲にわたって変動し得る。いくつかの実施形態では、均一なポリマコーティングの厚さは0.2 μ m~1.0 μ mの範囲にわたって変動し得る。いくつかの実施形態では、均一なポリマコーティングの厚さは0.2 μ m~0.7 μ mの範囲にわたって変動し得る。いくつかの実施形態では、均一なポリマコーティングの厚さは0.2 μ m~0.5 μ mの範囲にわたって変動し得る。いくつかの実施形態では、均一なポリマコーティングの厚さは0.5 μ m~1.5 μ mの範囲にわたって変動し得る。いくつかの実施形態では、均一なポリマコーティングの厚さは1.0 μ m~1.5 μ mの範囲にわたって変動し得る。

20

【0033】

[0043] 図4は味覚遮蔽および調節放出特性を有し、実施例8で記載されるように、コア材料はアセトアミノフェンであり、ポリマコーティングはゼラチン、ポリホスフェートおよびトランスグルチマーゼを含む、例示的なマイクロカプセル組成物の、図2における画像の2,500倍率でのSEMを示す。示されるように、ポリマコーティング100は2.16 μ m~約3.84 μ mの範囲の厚さを有する。均一なコーティングの厚さは0.56 μ m~1.7 μ mまで変動する。

30

【0034】

[0044] いくつかの実施形態では、本発明によれば、組成物は80wt%のコア材料および20wt%のポリマコーティングを含む。いくつかの実施形態では、本発明によれば、組成物は85wt%のコア材料および15wt%のポリマコーティングを含む。いくつかの実施形態では、本発明によれば、組成物は90wt%のコア材料および10wt%のポリマコーティングを含む。いくつかの実施形態では、本発明によれば、組成物は95wt%のコア材料および5wt%のポリマコーティングを含む。

【0035】

[0045] いくつかの実施形態では、カチオンポリマはAタイプゼラチン、Bタイプゼラチン、ゼラチン加水分解物、ゼラチンサクシニレート、オボアルブミン、血清アルブミン、カゼイン、キチン、ポリビニルアミン、セルロース誘導体、またはそれらの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、カチオンポリマはAタイプゼラチン、Bタイプゼラチン、ゼラチン加水分解物、ゼラチンサクシニレート、またはそれらの混合物を含んでもよい。いくつかの実施形態では、カチオンポリマはAタイプゼラチンである。

40

【0036】

[0046] いくつかの実施形態では、アニオンまたは負に帯電したポリマ混合物は、様々な長さのアニオンまたは負に帯電したポリマの混合物を含む。いくつかの実施形態では、アニオンポリマは、ポリホスフェートの混合物、キトサン、直鎖シリコーン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カラゲナン、酢酸フタル酸セルロース、ペクチン、カルボキ

50

シメチルセルロース、エチレン無水マレイン酸またはそれらの混合物である。他の実施形態では、アニオンポリマはポリホスフェートの混合物である。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは実質的に直鎖である。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは直鎖ポリホスフェートである。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは環状ポリホスフェートを含むことができる。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは様々な鎖長のポリホスフェートの混合物である。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは様々な鎖長の実質的に直鎖のポリホスフェートの混合物である。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは、様々な鎖長の直鎖ポリホスフェートの混合物である。いくつかの実施形態では、ポリホスフェート混合物は、中鎖ポリホスフェートおよび長鎖ポリホスフェートである。いくつかの実施形態では、ポリホスフェート混合物は、短鎖ポリホスフェートおよび長鎖ポリホスフェートである。いくつかの実施形態では、ポリホスフェート混合物は短鎖ポリホスフェートおよび中鎖ポリホスフェートである。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは約1～約>21ホスフェート単位長である。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートは約3～>21ホスフェート単位長である。いくつかの実施形態では、ポリホスフェートの分子量は約137.9～約6000である。いくつかの実施形態では、短鎖ポリホスフェートは約3～約10ホスフェート単位長の範囲である。いくつかの実施形態では、中鎖ポリホスフェートは、約11～約20のホスフェート単位長の範囲である。いくつかの実施形態では、長鎖ポリホスフェートは、20ホスフェート単位長を超える。いくつかの実施形態では、短鎖ポリホスフェートは3ホスフェート単位長である。いくつかの実施形態では、短鎖ポリホスフェートは8ホスフェート単位長である。いくつかの実施形態では、中鎖ポリホスフェートは13ホスフェート単位長である。いくつかの実施形態では、長鎖ポリホスフェートは21ホスフェート単位長である。短鎖ポリホスフェートとしては、トリポリホスフェート、ピロリン酸四ナトリウム(TSP)およびピロリン酸四カリウム(TKPP)(ICL Performance Products, St. Louis, MO)が挙げられるが、それらに限定されない。中鎖ポリホスフェートとしては、ヘキサメタリン酸ナトリウム(SHMP)Hexaphos(ICL Performance Products, St. Louis, MO)が挙げられるが、それに限定されない。長鎖ポリホスフェートとしては、Glass H(ICL Performance Products, St. Louis, MO)が挙げられるが、それに限定されない。

【0037】

[0047] いくつかの実施形態では、様々な鎖長のポリホスフェートの比は、約5:95～約95:5である。いくつかの実施形態では、長鎖ポリホスフェートの中鎖ポリホスフェートに対する比は約25:75～約40:60である。いくつかの実施形態では、長鎖ポリホスフェートの中鎖ポリホスフェートに対する比は40:60である。いくつかの実施形態では、長鎖ポリホスフェートの短鎖ポリホスフェートに対する比は約25:75～約40:60である。

【0038】

[0048] いくつかの実施形態では、使用されるカチオンポリマ:アニオンポリマの比は使用されるポリマの型に依存するが、典型的には約1:1～約9:1の範囲である。いくつかの実施形態では、Aタイプゼラチンおよびポリホスフェートの混合物が、それぞれ、カチオンポリマおよびアニオンポリマとして使用される場合、カチオンポリマ:アニオンポリマの比は約9:1～11:1である。

【0039】

[0049] いくつかの実施形態では、ポリマコーティングは架橋剤を含んでもよい。架橋剤はポリマコーティングの粘着性を低減させ、ポリマコーティング材料を硬化させ、よって、組成物を安定化するように機能することができる。表面上のゼラチンの組成物パーセントが大きいほど、架橋がより効果的なものとなる。様々な鎖長のポリホスフェートの比の使用は、ゼラチン、フィルムまたはコーティング形成物の濃度を最大化させる。本発明において有用な架橋剤としては、トランスグルタミナーゼ、グルタルアルデヒド、ホルム

10

20

30

40

50

アルデヒド、アルデヒドを含む他の化合物、タンニン酸、ミョウバン、またはそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。好ましい実施形態では、架橋剤はトランスグルタミナーゼである。マイクロカプセルが生物活性物質を生物に送達する場合、架橋剤は好ましくは無毒であり、または十分毒性が低い。使用される架橋剤の型および量は、コーティング材料の型に依存し、必要に応じ、幾分構造的サポートを提供するように調整され得る。例えば、Aタイプゼラチンがコーティング材料において使用される場合、トランスグルタミナーゼは総固体の約1.5%~約4.0%の量で使用され得る。いくつかの実施形態では、トランスグルタミナーゼは、総固体の約2%の量で使用され得る。

【0040】

[0050] 剤形

本発明によれば、組成物の様々な実施形態は様々な剤形で使用することができ、チュアブル錠；飲み込み錠；錠剤およびソフトゲルカプセルを含むソフトチューズ；口腔内崩壊錠剤；口腔内分散性粉末；トローチ；フィルムストリップ；ガム；ゲル；軟膏およびクリーム；錠剤インサート（目、耳、膣）；坐薬；ハードシェルカプセル；液体充填カプセル；ソフトゲルカプセル；液体懸濁剤；および持続放出ビーズが挙げられるがそれらに限定されない。いくつかの実施形態では、剤形としてはチュアブル錠；飲み込み錠；錠剤およびソフトゲルカプセルを含むソフトチューズ；口腔内崩壊錠剤および口腔内分散性粉末が挙げられる。

【0041】

[0051] いくつかの実施形態では、剤形は薬学的に許容される成分を含むことができ、賦形剤、希釈剤；崩壊剤；結合剤；フィラー；増量剤；有機酸（複数可）；着色剤；安定化剤；保存剤；潤滑剤；滑剤/接着防止剤；キレート剤；ビヒクル；増量剤；安定化剤；保存剤；浸透圧調整剤；局所麻酔薬；pH調整剤；抗酸化剤；浸透圧剤；キレート剤；増粘剤；湿潤剤；乳化剤；酸；糖アルコール；還元糖；非還元糖など（単独で、またはそれらの組み合わせで使用される）が挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される成分としては賦形剤、結合剤、潤滑剤、糖アルコール、崩壊剤、着色剤、香味剤など（単独で、またはそれらの組み合わせで使用される）が挙げられる。

【0042】

[0052] いくつかの実施形態では、本発明によれば、組成物は圧縮剤形において使用することができる。「圧縮可能」という用語は、標準打錠機（高速打錠機が挙げられるが、それらに限定されない）上で、標準（すなわち、特別に機械加工され、成型され、あるいは被覆された表面を有さない）パンチおよびダイを用いて、有意の量の組成物がパンチおよびダイに接着することなく、圧縮圧力を組成物に適用することにより、組成物を圧縮させて錠剤形態とすることができることを意味する。いくつかの実施形態では、圧縮圧力は60MPa~160MPの範囲である。いくつかの実施形態では、圧縮力は80MPa~150MPaの範囲である。いくつかの実施形態では、圧縮圧力は160MPaまでである。

【0043】

[0053] いくつかの実施形態では、圧縮組成物は本明細書に記載される組成物の様々な実施形態の複数のマイクロカプセルを含み、圧縮圧力に供された後、コア材料の味覚遮蔽および調節放出の能力を保持する。いくつかの実施形態では、圧縮圧力は60MPa~60MPの範囲である。いくつかの実施形態では、圧縮力は80MPa~150MPaの範囲である。いくつかの実施形態では、圧縮圧力は160MPaまでである。

【0044】

[0054] 本発明によれば、組成物は、様々なプロセス、例えばマイクロカプセル化、コアセルベーション、マルチノズルスプレーシステム、ホットメルト顆粒化、流動床トップスプレーコーティング、流動床接線スプレーコーティング、Wursterコーティングおよびスプレー乾燥により生成させることができる。いくつかの実施形態では、組成物はコアセルベーションを介して生成させることができる。いくつかの実施形態では、組成物

10

20

30

40

50

はマルチノズルスプレーシステムを介して生成させることができる。いくつかの実施形態では、組成物はホットメルト顆粒化を介して生成させることができる。いくつかの実施形態では、組成物は流動床トップスプレーコーティングを介して生成させることができる。いくつかの実施形態では、組成物は流動床接線スプレーコーティングを介して生成させることができる。いくつかの実施形態では、組成物はWursterコーティングを介して生成させることができる。いくつかの実施形態では、組成物はスプレー乾燥を介して生成させることができる。

【0045】

[0055] プロセス

いくつかの実施形態では、本発明のプロセスは個々のコート粒子またはマイクロカプセルを生成することを意図する。いくつかの実施形態では、本発明のプロセスは凝集物ではなく、個々のコート粒子またはマイクロカプセルを生成することを意図する。

10

【0046】

[0056] いくつかの実施形態では、本発明のプロセスはカプセル化プロセスを短くする。別の実施形態では、プロセス時間は、ポリホスフェートの比により主に制御される滴サイズと共に、温度降下速度により制御される。他の実施形態では、プロセス時間は、小さなコーティング粒子滴、いっそう多くのそれらを生成させることにより短くなる。ポリマ材料は、温度またはpHのいずれかにより溶液から引き出された時に、コーティング滴またはフィルムを形成する。滴サイズは通常、溶液から出て行くポリマ速度を遅くすることにより制御される。プロセス時間は、滴密度（形成される滴数/体積）を上昇させるが、滴サイズを同じに維持することにより短くされる。典型的なコアセルベーションプロセスでは、ポリマが溶液から出て行く速度をより遅く維持することにより、より大きなコーティング滴が防止され、それらの問題は、より少なくコアに接着し、より多く互いに接着し溶液中でゲルを形成することである。

20

【0047】

[0057] コアセルベーションプロセスでは、攪拌速度は、凝集物の形成の防止、対してコーティング滴サイズの制御に焦点が合わせられる。いくつかの実施形態では、本発明のプロセスは、典型的にはコーティング粒子滴サイズを維持するのに必要とされる速度よりも遅い攪拌速度の使用を含む。より遅い攪拌速度の使用により、コーティング表面への滴またはフィルムの接着が改善され、よって、粒子コーティング侵食が低減される。コーティング粒子はそれらのサイズ（より小さなコーティング粒子が最もよい）、接着強度および流体速度（より遅い攪拌速度が最もよい）のために、コアに接着し、断絶する。本発明のプロセスは、コーティング粒子サイズがポリマ長さ比により制御されるので、攪拌速度を遅くすることができ、これにより、プロセス時間が短くなる。

30

【0048】

[0058] 典型的には現在の技術における滴サイズ制御は、主に温度降下速度に焦点が合わせられる。液滴が大きくなりすぎないように十分遅くする。滴生成速度が、形成される滴サイズを制御するための現在の技術の標的であり、コーティング速度（滴配置）ではない。小滴が表面にコーティングとして適用され、コート粒子凝集が少なくなり、かくはん速度による攪拌/侵食の傾向が少なくなる。

40

【0049】

[0059] 本発明による、様々な鎖長のポリホスフェートの比の使用により、温度降下は主にコーティング（滴生成）速度に結びつけることができ、滴サイズの制御は少なくなる。滴サイズは、発明におけるポリホスフェート選択により主に制御される。温度が降下するにつれ、より大きな滴が少ないのに対し、より多くの小滴が生成され、プロセスがより速く進められた場合、温度降下速度がより速くなり、ポリホスフェート鎖長に基づく制御は、より大きな滴が生成されるのに対し、より小さな滴を維持することができる。

【0050】

[0060] いくつかの実施形態では、本発明のプロセスは、コーティング粒子滴サイズを維持するための温度と共に主な補助として、に対し、コア表面 - コーティング粒子適合性

50

のマッチングのために使用される pH をより多くする。これにより、より多くの多様なコアがコートされ、コーティング粒子のコアへの接着が改善され、プロセス時間が減少される。

【 0 0 5 1 】

[0061] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは、固体コア材料をカチオンポリマの溶液中に開始温度で分散させる工程、アニオンまたは負に帯電したポリマ混合物を溶解前および/または固体成分のいずれかとしてコア/カチオンポリマ混合物に添加する工程、混合物の pH を調整する工程、混合物を制御された速度で冷却する工程、任意で架橋剤を混合物に添加する工程、任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、その後、混合物を乾燥させる工程を含む。コア材料、カチオンポリマおよび負に帯電したポリマの様々な実施形態は、本明細書において上記で記載される。

10

【 0 0 5 2 】

[0062] いくつかの実施形態では、コアはカチオンポリマ溶液または懸濁液に液体として分散または添加することができ、プロセス中で、粉碎して滴またはエマルジョンとすることができる。

【 0 0 5 3 】

[0063] いくつかの実施形態では、開始温度は約 40 ~ 約 80 である。いくつかの実施形態では、開始温度は約 45 ~ 約 80 である。いくつかの実施形態では、開始温度は約 45 ~ 約 75 である。いくつかの実施形態では、開始温度は約 45 ~ 約 70 である。他の実施形態では、開始温度は約 50 ~ 約 70 である。好ましい実施形態では、開始温度は約 50 ~ 約 60 である。

20

【 0 0 5 4 】

[0064] いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.5 ~ 約 7.0 の範囲である。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.5 ~ 約 6.5 の範囲である。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.5 ~ 約 6.0 の範囲である。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.5 ~ 約 5.5 の範囲である。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.5 ~ 約 5.0 の範囲である。他の実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.6 ~ 約 4.9 の範囲である。他の実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.7 ~ 約 4.8 の範囲である。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は約 4.5 までである。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は 4.6 までである。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は 4.7 までである。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は 4.8 までである。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は 4.9 までである。いくつかの実施形態では、混合物の pH の調整は 5.0 までである。

30

【 0 0 5 5 】

[0065] いくつかの実施形態では、混合物は約 25 ~ 約 2 の範囲の温度まで冷却される。いくつかの実施形態では、混合物は約 20 ~ 約 5 の範囲の温度まで冷却される。いくつかの実施形態では、混合物は約 15 ~ 約 8 の範囲の温度まで冷却される。他の実施形態では、混合物は約 12 ~ 約 8 の範囲の温度まで冷却される。他の実施形態では、混合物は約 10 ~ 約 5 の範囲の温度まで冷却される。より好ましい実施形態では、混合物は 10 まで冷却される。好ましい実施形態では、混合物は < 10 まで冷却される。いくつかの実施形態では、混合物は約 5 / 10 分 ~ 約 0.1 / 10 分の速度で冷却される。いくつかの実施形態では、混合物は 10 まで 5 / 10 分の速度で冷却される。いくつかの実施形態では、混合物は < 10 まで 5 / 10 分の速度で冷却される。他の実施形態では、混合物は 10 で < 1 / 10 分の速度で冷却される。他の実施形態では、混合物は < 10 まで < 1 / 10 分の速度で冷却される。

40

【 0 0 5 6 】

[0066] 本明細書におけるプロセス実施形態のいくつかにおいて、単一の直鎖中または短鎖ポリホスフェートをゼラチンと組み合わせて、9 : 1 ゼラチン : ポリホスフェート比で使用し、コア材料の十分なコーティングを得ているが、しかしながら、ゼラチンは全体

50

として溶液から出て来ず、よって、コーティングは一貫性がなく再現性がない。中鎖ポリホスフェートのより高いレベルまで比を増加させると、最終表面の架橋および硬化のためのフィルムまたはコーティング表面でのゼラチンの量が減少する。単一の長鎖ポリホスフェートをゼラチンと組み合わせて使用すると大滴となり、ゲルを形成する傾向が大きくなり、ある温度に対し溶液から出て行くゼラチンの量が大きくなる。長および中鎖直鎖ポリホスフェートの混合物をゼラチンと組み合わせて使用すると、ポリホスフェート長鎖量によって、ゼラチンが溶液から出て行き、コア材料を一貫してコーティングし、ゲル形成が少なく、よって存在するポリホスフェート中鎖量に基づくより再現性の高いコーティングプロセスとなる。

【0057】

[0067] いくつかの実施形態では、カチオンおよびアニオンポリマの重量パーセント比もまた、複合コアセルベートの形成に影響し得る。いくつかの実施形態では、カチオンポリマ対アニオンポリマの重量パーセント比は、20 : 1 ~ 8 : 1の範囲である。いくつかの実施形態では、カチオンポリマ対アニオンポリマの重量パーセント比は15 : 1 ~ 8 : 1の範囲である。いくつかの実施形態では、カチオンポリマ対アニオンポリマの重量パーセント比は10 : 1 ~ 8 : 1の範囲である。

【0058】

[0068] いくつかの実施形態では、カチオンおよびアニオンポリマの濃度もまた、複合コアセルベートの形成に影響し得る。いくつかの実施形態では、カチオンポリマの濃度は約0.90% ~ 約1.1%である。より好ましい実施形態では、カチオンポリマの濃度は約1%である。いくつかの実施形態では、アニオンポリマの濃度は約0.09% ~ 約0.11%である。より好ましい実施形態では、アニオンポリマの濃度は約0.10%である。いくつかの実施形態では、カチオンおよびアニオンポリマの総濃度は約0.99% ~ 約1.21%である。好ましい実施形態では、カチオンおよびアニオンポリマの総濃度は約1.10%である。

【0059】

[0069] いくつかの実施形態では、コーティング滴またはフィルムおよびコア粒子を懸濁させ続け、ゲル(互いに接着するコーティング滴)の形成を防止するために使用される攪拌速度または混合速度は約100rpm ~ 約1500rpmである。いくつかの実施形態では、混合速度は約300rpm ~ 約1000rpmである。混合速度または攪拌速度は、使用される機器の型に依存する。任意の好適な攪拌器または混合機器が、コア材料の懸濁を維持することができる限り本発明において使用され得る。

【0060】

[0070] いくつかの実施形態では、得られたマイクロカプセルは、流動床乾燥機で乾燥される。いくつかの実施形態では、得られたマイクロカプセルは流動床乾燥機で約35 ~ 約70の温度で乾燥される。好ましい実施形態では、得られたマイクロカプセルは流動床乾燥機で40の温度で乾燥される。他の実施形態では、得られたマイクロカプセルはトレイ乾燥オープンで乾燥される。他の実施形態では、得られたマイクロカプセルはトレイ乾燥オープンで約35 ~ 約60の温度で乾燥される。好ましい実施形態では、得られたマイクロカプセルはトレイ乾燥オープンで40の温度で乾燥される。いくつかの実施形態では、得られたマイクロカプセルは真空乾燥機で乾燥される。いくつかの実施形態では、得られたマイクロカプセルは真空乾燥機で、約25 ~ 約80のジャケット温度で乾燥される。いくつかの実施形態では、得られたマイクロカプセルは真空乾燥機で、約25 ~ 約80のジャケット温度で部分真空を用いて乾燥される。いくつかの実施形態では、得られたマイクロカプセルは真空乾燥機で、約25 ~ 約80のジャケット温度で、完全真空を用いて乾燥される。好ましい実施形態では、得られたマイクロカプセルは、真空乾燥機で、約60のジャケット温度で、完全真空を用いて乾燥される。

【0061】

[0071] いくつかの実施形態では、任意的な添加物または加工助剤をマイクロカプセル中に組み込むことができ、脱凝集剤、すなわち、マイクロカプセル凝集を低減させるのに

10

20

30

40

50

有効な薬剤（例えば、コロイドシリカ、例えば S y l o i d（登録商標）として入手可能なもの）、着色剤（例えば、二酸化チタン、食品に好適な染料、例えば F . D . & C . 染料として知られているもの、など）、pH調整剤、緩衝剤および/またはそれらの塩（例えば、リン酸、酢酸、クエン酸、など）、安定化剤（例えば、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）およびブチルヒドロキシトルエン（BHT）、亜硫酸ナトリウム、など）、香味剤および/または甘味剤が挙げられるが、それらに限定されない。

【0062】

[0072] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に開始温度で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0063】

[0073] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に開始温度で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な鎖長のポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0064】

[0074] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に開始温度で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は中および長鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0065】

[0075] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に開始温度で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、

- c) 混合物のpHを調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は中および長鎖ポリホスフェートをそれぞれ60:40の比で含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0066】

[0076] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

10

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に開始温度で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物のpHを調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は短および長鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

20

【0067】

[0077] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に開始温度で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物のpHを調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

30

ここで、アニオンポリマ混合物は短および中鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0068】

[0078] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約45 ~ 約80 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物のpHを約4.5 ~ 約5.0に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で約20 ~ 約2 まで冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

40

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0069】

[0079] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

50

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 ~ 約 60 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を約 4.5 ~ 約 4.8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で約 12 ~ 約 8 まで冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0070 】

[0080] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4.8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を制御された速度で 10 まで冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0071 】

[0081] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4.8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を 10 まで約 5 / 10 分 ~ 約 0.1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0072 】

[0082] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4.8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに

10

20

30

40

50

g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 7 3 】

[0083] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

10

ここで、アニオンポリマ混合物は中および長鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 7 4 】

[0084] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

20

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は中および長鎖ポリホスフェートを 60 : 40 の比で含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

30

【 0 0 7 5 】

[0085] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- d) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

40

ここで、アニオンポリマ混合物は短および長鎖ポリホスフェートを含む。

【 0 0 7 6 】

[0086] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、

50

d) 混合物を10 まで1 / 10分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、

e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、

f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに

g) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は短および中鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0077】

[0087] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

10

a) コア材料をゼラチンの溶液に約50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、

b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、

c) 混合物のpHを4.8に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、

d) 混合物を10 まで1 / 10分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、

e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、

f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに

g) 混合物を乾燥する工程

ここで、ポリホスフェート混合物は様々な鎖長のポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

20

【0078】

[0088] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

a) コア材料をゼラチンの溶液に約50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、

b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、

c) 混合物のpHを4.8に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、

d) 混合物を10 まで1 / 10分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、

30

e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、

f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに

g) 混合物を乾燥する工程

ここで、ポリホスフェート混合物は中および長鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

【0079】

[0089] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

a) コア材料をゼラチンの溶液に約50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、

40

b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、

c) 混合物のpHを4.8に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、

d) 混合物を10 まで1 / 10分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、

e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、

f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに

g) 混合物を乾燥する工程

ここで、ポリホスフェート混合物は中および長鎖ポリホスフェートを60 : 40の比で含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水/炭化水素混合物である。

50

【 0 0 8 0 】

[0090] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をゼラチンの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、
- d) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

10

ここで、ポリホスフェート混合物は短および長鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 1 】

[0091] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をゼラチンの溶液に約 50 で添加し、攪拌速度を調整してコア材料を懸濁させる工程、
- b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、
- d) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- e) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- f) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- g) 混合物を乾燥する工程

20

ここで、ポリホスフェート混合物は短および中鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 2 】

[0092] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液中、約 50 以上で融解させ、攪拌速度を調整して融解粒子サイズを制御し、コア材料の分離を維持する工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物を冷却してコアを再固化させ、またはコアを液体としてコートする工程、
- d) 混合物の pH を調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- e) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- f) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- g) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- h) 混合物を乾燥する工程

30

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

40

【 0 0 8 3 】

[0093] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をカチオンポリマの溶液中、約 50 以上で融解させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物を冷却してコアを再固化させ、またはコアを液体としてコートする工程、
- d) 混合物の pH を調整し、カチオンポリマを帯電させる工程、
- e) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- f) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、

50

- g) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- h) 混合物を乾燥する工程

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な鎖長のポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 4 】

[0094] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をゼラチンの溶液中、約 50 以上で融解させる工程、
- b) アニオンポリマ混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物を冷却してコアを再固化させ、またはコアを液体としてコートする工程、
- d) 混合物の pH を調整し、ゼラチンを帯電させる工程、
- e) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- f) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- g) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- h) 混合物を乾燥する工程

10

ここで、アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 5 】

[0095] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をゼラチンの溶液中、約 50 以上で融解させる工程、
- b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物を冷却してコアを再固化させ、またはコアを液体としてコートする工程、
- d) 混合物の pH を調整し、ゼラチンを帯電させる工程、
- e) 混合物を制御された速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- f) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- g) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- h) 混合物を乾燥する工程

20

ここで、ポリホスフェート混合物は様々な鎖長のポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、

30

溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 6 】

[0096] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をゼラチンの溶液中、約 50 以上で融解させる工程、
- b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物を冷却してコアを再固化させ、またはコアを液体としてコートする工程、
- d) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、
- e) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- f) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- g) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- h) 混合物を乾燥する工程

40

ここで、ポリホスフェート混合物は中および長鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 7 】

[0097] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をゼラチンの溶液中、約 50 以上で融解させる工程、
- b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物を冷却してコアを再固化させ、またはコアを液体としてコートする工程、

50

- d) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、
- e) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- f) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- g) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- h) 混合物を乾燥する工程

ここで、ポリホスフェート混合物は短および長鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 8 】

[0098] いくつかの実施形態では、本発明によるプロセスは下記工程を含み：

- a) コア材料をゼラチンの溶液中、約 50 以上で融解させる工程、
- b) ポリホスフェート混合物を添加し、溶液中で溶解させる工程、
- c) 混合物を冷却してコアを再固化させ、またはコアを液体としてコートする工程、
- d) 混合物の pH を 4 . 8 に調整し、ゼラチンを帯電させる工程、
- e) 混合物を 10 まで 1 / 10 分の速度で冷却し、任意で攪拌速度を調整し凝集を制御する工程、
- f) 任意で架橋剤を混合物に添加する工程、
- g) 任意で混合物を遠心分離または濾過し水を除去する工程、ならびに
- h) 混合物を乾燥する工程

ここで、ポリホスフェート混合物は短および中鎖ポリホスフェートを含む。いくつかのそのような実施形態では、溶液は水溶液である。いくつかの他のそのような実施形態では、溶液は水 / 炭化水素混合物である。

【 0 0 8 9 】

[0099] マイクロカプセル

本発明のいくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物は、カチオンポリマおよびアニオンポリマ混合物を含むコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、前記アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含む。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物は、コアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物は、コアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これは、カチオンポリマおよび、中および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物は、コアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な長さのアニオンポリマを含むアニオンポリマ混合物を含む。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、中および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含む

10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】

[0100] 本発明のいくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はカチオンポリマおよびアニオンポリマ混合物を含むコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、前記アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含み、前記マイクロカプセル組成物は、増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、中および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な長さのアニオンポリマを含むアニオンポリマ混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、中および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中のコア材料のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。上記実施形態の各々において、増加した溶解速度はセルロース系コーティングを有する先行技術マイクロカプセル組成物を含む先行技術マイクロカプセル組成物に対するものである。

【 0 0 9 1 】

[0101] 本発明のいくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はカチオンポリマおよびアニオンポリマ混合物を含むコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、前記アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、中および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マ

10

20

30

40

50

イクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な長さのアニオンポリマを含むアニオンポリマ混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記活性医薬成分は増加した溶解速度を有する。上記実施形態の各々において、増加した溶解速度はセルロース系コーティングを有する先行技術マイクロカプセル組成物を含む先行技術マイクロカプセル組成物に対するものである。

10

20

【 0 0 9 2 】

[0102] 本発明のいくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はカチオンポリマおよびアニオンポリマ混合物を含むコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、前記アニオンポリマ混合物は様々な長さのアニオンポリマを含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、中および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。他の実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはカチオンポリマおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な長さのアニオンポリマを含むアニオンポリマ混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、様々な鎖長のポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、中および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および中鎖ポリホスフェートを含むポ

30

40

50

リホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル組成物はコアセルベートポリマ材料中の活性医薬成分のマイクロカプセルを含み、これはゼラチンおよび、短および長鎖ポリホスフェートを含むポリホスフェート混合物を含み、前記マイクロカプセル組成物は増加した溶解速度を有する。上記実施形態の各々において、増加した溶解速度はセルロース系コーティングを有する先行技術マイクロカプセル組成物を含む先行技術マイクロカプセル組成物に対するものである。

【0093】

[0103] いくつかの実施形態では、マイクロカプセルコーティングの厚さは約5 μm ~ 約40 μmである。いくつかの好ましい実施形態では、最小マイクロカプセルコーティングの厚さは約10 μmである。

10

【0094】

[0104] 適用

本発明のプロセスにより生成されるマイクロカプセルは、液体を、自由流動粉末または圧縮固体として調製し、物質を保存する、反応物質を分離する、物質の毒性を低減させる、物質を酸化に対し保護する、物質を特定の環境に送達させる、および/または物質の放出速度を制御するために使用することができる。好ましい実施形態では、本発明のマイクロカプセルは生物活性物質を生物に医療または栄養目的で送達するために使用することができる。生物は好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトである。マイクロカプセルは、任意の所望の適用においてさらに加工せずに使用することができる。生物活性物質を含むマイクロカプセルは、例えば、食品もしくは飲料、または薬物送達システムもしくは医薬製剤に含ませることができる。

20

【0095】

[0105] 本明細書では「医薬製剤」という用語は、本発明のマイクロカプセルを、選択された薬物送達プラットフォームに適合された担体または賦形剤と共に含む製剤、例えば、口腔内分散製剤、発泡製剤、チュアブル錠、トローチ、ハードまたは飲み込み錠、などを示す。

【0096】

[0106] 本明細書では「担体」または「ビヒクル」は、経口薬物投与に好適な担体材料を示し、当技術分野で知られている任意のそのような材料、例えば、希釈剤、結合剤、造粒剤、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、香味剤、などが挙げられる。

30

【0097】

[0107] 様々な型の医薬製剤が、ここで開示されるマイクロカプセルを使用して調製することができ、粉末、チュアブル錠、経口溶解錠剤、発泡製剤、および液体分散物が挙げられる。固体製剤、例えば粉末、チュアブル錠、経口溶解錠剤および発泡製剤では、従来の担体、賦形剤および添加物を使用することができ、希釈剤、結合剤、造粒剤、崩壊剤、香味添加物、などが挙げられる。普通に使用される賦形剤の例としては、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、などが挙げられる。本マイクロカプセルを含む液体医薬組成物は一般に、マイクロカプセルを、薬物の放出を引き起こさない非水性担体中に分散または懸濁させることにより、あるいは患者に投与する直前にマイクロカプセルを水性担体中に分散させることにより調製される。例えば、マイクロカプセルは自由流動微粒子材料として、サシェまたは他の好適なパッケージ中として提供することができ、そのような微粒子材料は水性担体中に分散され得る。これらの固体または液体製剤は、マイクロカプセル中に含まれる所望の量の活性成分を提供するのに必要とされる任意の量のマイクロカプセルを含み得る。例えば、剤形の約10 wt% ~ 約95 wt%のオーダーのマイクロカプセルの量が使用され得る。そのような剤形を調製する実際の方法は当業者に知られており、または明らかである。

40

【0098】

[0108] 本出願は、参照により、米国特許仮出願第61/384,351号を全体として組み込む。

50

【0109】 発明の精神または範囲から逸脱せずに本発明の方法および組成物に様々な改変および変更が可能であることは当業者には明らかであろう。よって、本発明は本発明の改変および変更を、それらが添付の特許請求の範囲およびそれらの等価物の範囲内にあるという条件で含むことが意図される。

【0099】

【0110】 下記実施例は本発明を説明するために提供される。しかしながら、発明はこれらの実施例において記載される特定の条件または詳細に限定されないことが理解されるべきである。明細書を通して、米国特許を含むが、それに限定されないいづれかまたは全ての公表されている文書は特定的に参照により組み込まれる。

【実施例】

【0100】

実施例 1

【0101】

【表 1】

| 成分 | % | g |
|-----------------------------|-------------------------|-------|
| ゼラチン、A型 225 ブルーム | 2.0% | 20 |
| ポリリン酸ナトリウム | 0.2% | 2.0 |
| アセトアミノフェン (コヴィディエン、特殊顆粒) | 20% | 200.0 |
| 精製水 | 1000 ml を製造するのに 十分な量 | |
| トランスグルタミナーゼ | | 4 |

【0102】

【0111】 3.5 インチ直径 A310 Lightnin ミキサブレードを使用する 2000 ml の Kimax ビーカーにおいて、ゼラチンを 700 ml の水と混合し、40 まで、-300 RPM で攪拌しながら加熱した。ゼラチンが溶解した時に、アセトアミノフェン（「ApAp」）を添加し、アセトアミノフェンが完全に濡れるまで混合した。混合物を 50 ~ 55 まで加熱した。ポリリン酸ナトリウムを約 200 ml の水に攪拌しながら溶解した。溶解すると、ポリホスフェート溶液をゼラチンアセトアミノフェン溶液に添加し、約 50 まで再加熱した。十分な体積の水を添加し、合計 1000 ml の水（「ApAp / ゼラチン / ポリホスフェート混合物」）とした。混合物の pH を 4.8 に、希酸、例えば酢酸を用いて、400 RPM + / - 25 で攪拌しながら調整した。混合物を 10 まで、0.1 ° / 分の冷却速度で冷却した。トランスグルタミナーゼを 20 ml の水に添加し、その後、ApAp / ゼラチン / ポリホスフェート混合物に 10 で添加し、10 で 4 時間維持した。スラリーを室温まで加熱し、室温で 8 時間維持した。スラリーを Buchner 漏斗に移し、上清を真空下で除去した。濾液を 2 度、200 ml の精製水で洗浄した。洗浄した濾液を Vector Fluid Bed Model MFL-0.1 に移し、50 の入口温度および 200 ~ 400 リットル / 分の空気流を用いて 2 % 未満の水分含量となるまで乾燥させた。

【0103】

【0112】 生成物の SEM を図 5 に示す。ポリマコーティングは、1.4 μm ~ 2.2 μm の範囲の厚さを有する。

実施例 2

【0104】

【表 2】

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| ゼラチンA、225ブルーム、ブタ | 0.90% (10 g) |
| アセトアミノフェン (APAP) | 8.97% (100 g) |
| トランスグルタミナーゼ (Activa (登録商標) TI) | 0.36% (4 g) |
| ポリホスフェート混合物 | 0.09% (1 g) |
| 水 | 89.69% (1000 g) |
| 合計 | 100.00% |

10

【0105】

[0113] Glass Hおよびその後、Hexaphos (どちらもICL Performance Products、St. Louis、MO製) (40:60または55:45の比で)を逆浸透 (RO) 水に室温で添加することによりポリホスフェート混合物を調製し、溶解するまで混合した。ゼラチン (Great Lakes Gelatin Co.、Graylakes、IL) をRO水に室温で添加し、溶解するまで混合した。ゼラチン溶液を50 または60 のいずれかまで加熱した。アセトアミノフェンをゼラチン溶液に添加し、その後、ポリホスフェート混合物溶液を添加した。混合物を50 まで混合しながら加熱した。温度が50 または60 のいずれかまで到達すると、pHを4.5または4.8のいずれかに、氷酢酸 (水と1:4の比) を用いて調整した。pHが4.5または4.8と等しくなると、混合物を10 まで1 / 10分の速度で冷却した。混合物が10 に到達するとすぐに、トランスグルタミナーゼ (Ajinomoto Food Ingredients LLC、Chicago、IL) を添加し、それぞれ、(Lightnin A310タービンミキサを用いて約400RPMで) 4または8時間、25 または40 で混合した。各試料をデカントし、2度RO水で洗浄し、その後Buchner漏斗で脱水した。得られた試料をVector流動床乾燥機にて、40 入口温度で30分乾燥させ、その後20 - メッシュを通してスクリーニングした。完成した乾燥生成物を粒子サイズに対し、Malvern Mastersizer 2000でチェックし、コア材料の特徴と比較した。乾燥時損失決定を赤外線LOD機器を使用して、120 で10分、2.0 - 3.0 g 試料を用いて実施した。

20

30

【0106】

【表 3】

| 実行番号 | ポリホスフェート比 | pH調整時の温度 | pH | 架橋条件 |
|------|-----------|----------|-----|-------------------|
| 1 | 40:60 | 60°C | 4.5 | 4時間, pH 4.5, 25°C |
| 2 | 40:60 | 60°C | 4.8 | 4時間, pH 4.5, 25°C |
| 3 | 40:60 | 50°C | 4.5 | 8時間, pH 5.0, 40°C |
| 4 | 40:60 | 50°C | 4.8 | 8時間, pH 5.0, 40°C |
| 5 | 55:45 | 60°C | 4.5 | 8時間, pH 5.0, 40°C |
| 6 | 55:45 | 60°C | 4.8 | 8時間, pH 5.0, 40°C |
| 7 | 55:45 | 50°C | 4.5 | 4時間, pH 4.5, 25°C |
| 8 | 55:45 | 50°C | 4.8 | 4時間, pH 4.5, 25°C |

40

50

【 0 1 0 7 】

【表 4】

| 実行 番号 | コア d50 | d50 | 差 | コア SWM | SWM | 差 | コア VWM | VWM | 差 |
|----------|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----|
| 1 | 347 | 388 | 41 | 333 | 371 | 38 | 361 | 404 | 43 |
| 2 | 347 | 367 | 20 | 333 | 357 | 23 | 361 | 378 | 17 |
| 3 | 347 | 742 | 395 | 333 | 702 | 369 | 361 | 794 | 433 |
| 4 | 347 | 366 | 19 | 333 | 353 | 20 | 361 | 380 | 19 |
| 5 | 347 | 660 | 313 | 333 | 633 | 299 | 361 | 691 | 330 |
| 6 | 347 | 528 | 181 | 333 | 495 | 162 | 361 | 559 | 198 |
| 7 | 347 | 463 | 116 | 333 | 438 | 105 | 361 | 486 | 125 |
| 8 | 347 | 469 | 122 | 333 | 444 | 111 | 361 | 493 | 132 |

10

【 0 1 0 8 】

[0114] 結果から、実行番号 2 および実行番号 4 において使用される因子の組み合わせは、予測される理論的なコーティングの厚さに近い、約 10 μm のコーティングの厚さを表すことが示された。各実行は 10 % の固体を含んだので、コア材料の 10 % の理論的なコーティング厚さ (17 μm) が予測された。116 ~ 95 の範囲の差を有する実行は、著しい量の望まれていない凝集を示す。SWM は、表面重量平均粒子サイズを示す。VWM は重量平均粒子サイズを示す。

20

【 0 1 0 9 】

【表 5】

| アセトアミノフェン溶解 900 mL 水、50 rpm、装置 2 | 分 | 1 | 5 | 15 | 30 |
|-------------------------------------|---|-------------------|----|----|-----|
| | | パーセント (%) 放出された薬物 | | | |
| 未コートアセトアミノフェン STD | 0 | 31 | 77 | 90 | 100 |
| DOE 実行番号 2 | 0 | 19 | 39 | 72 | 91 |
| DOE 実行番号 4 | 0 | 19 | 46 | 85 | 92 |
| エチルセルロースコーティング | 0 | 9 | 25 | 36 | 55 |

30

【 0 1 1 0 】

[0115] アセトアミノフェン溶解を、実行番号 2 および実行番号 4 から調製されたマイクロカプセル、未コートアセトアミノフェン標準およびエチルセルロースでコートされた市販のアセトアミノフェン間で、アセトアミノフェンのための USP 溶解法 (900 mL 水、50 rpm、装置 2) により比較した。図 5 で示されるように、DOE 実行番号 2 および DOE 実行番号 4 に対応する試料は、エチルセルロースコーティングを有する先行技術マイクロカプセルに比べ、本明細書に記載されるマイクロカプセル化系を有するアセトアミノフェンのより速い溶解により示されるように、API (アセトアミノフェン) の改善された機能性を示した。

40

【 0 1 1 1 】

実施例 3

【 0 1 1 2 】

【表 6】

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| ゼラチン、225ブルーム、ブタ | 0.99% (11 g) |
| アセトアミノフェン (APAP) | 8.96% (100 g) |
| トランスグルタミナーゼ (Activa (登録商標) TI) | 0.36% (4 g) |
| ポリホスフェート混合物 | 0.99% (1 g) |
| 水 | 89.61% (1000 g) |
| 合計 | 100.00% |

10

【0113】

[0116] Glass Hおよびその後、Hexaphos (どちらもICL Performance Products、St. Louis、MO製) (75:25の比で) を逆浸透 (RO) 水に室温で添加することによりポリホスフェート混合物を調製し、溶解するまで混合した。ゼラチン (Great Lakes Gelatin Co.、Gray Lakes、IL) をRO水に室温で添加し、溶解するまで混合した。ゼラチン溶液を50 まで加熱した。アセトアミノフェンをゼラチン溶液に添加し、その後、ポリホスフェート混合物溶液を添加した。混合物を60 まで混合しながら加熱した。温度が60 まで到達すると、pHを4.5に、氷酢酸 (水と1:4の比) を用いて調整した。pHが4.5に等しくなると、1 / 10分の速度で冷却しながら懸濁液を混合した (Lightnin A310タービンミキサを用いて約301RPMで)。混合物が45 に到達した時点で、多くの凝集物が観察された。混合物が22 に到達するとすぐに、過剰凝集のためにバッチを中断した。

20

【0114】

実施例 4

【0115】

【表 7】

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| ゼラチン、225ブルーム、ブタ | 0.99% (11 g) |
| アセトアミノフェン (APAP) | 8.96% (100 g) |
| トランスグルタミナーゼ (Activa (登録商標) TI) | 0.36% (4 g) |
| ポリホスフェート混合物 | 0.99% (1 g) |
| 水 | 89.61% (1000 g) |
| 合計 | 100.00% |

30

【0116】

[0117] Glass Hおよびその後、Hexaphos (どちらもICL Performance Products、St. Louis、MO製) (25:75の比で) を逆浸透 (RO) 水に室温で添加することによりポリホスフェート混合物を調製し、溶解するまで混合した。ゼラチン (Great Lakes Gelatin Co.、Gray Lakes、IL) をRO水に室温で添加し、溶解するまで混合した。ゼラチン溶液を50 まで加熱した。アセトアミノフェンをゼラチン溶液に添加し、その後、ポリホスフェート混合物溶液を添加した。混合物を50 まで混合しながら加熱した。温度が50 まで到達すると、pHを4.5に、氷酢酸 (水と1:4の比) を用いて調整した。pHが4.5に等しくなると、1 / 10分の速度で冷却しながら懸濁液を混合した (Lightnin A310タービンミキサを用いて約306RPMで)。混合物が10 に到

40

50

達するとすぐに、トランスグルタミナーゼ (Ajinomoto Food Ingredients LLC, Chicago, IL) を添加し、(Lightnin A310タービンミキサを用いて約306 - 316RPMで) 4時間、10 で混合した。

【0117】

[0118] 10 で4時間混合した後、水酸化ナトリウムN/5を用いてpHを5.0に調整した。pHが5.0に等しくなると、懸濁液を40 まで加熱した。混合物が40 に到達するとすぐに、室温まで冷却し、約10 - 12時間混合した(Lightnin A310タービンミキサを用いて約306 - 316RPMで)。

【0118】

[0119] バッチをデカントし、2度RO水で洗浄し、その後Buchner漏斗で脱水した。バッチを4つの試料に分割し、1)ヒュームドシリカと1つのバッグ内でブレンドし、その後、Vector流動床に添加し、あるいは2)流動床内の生成物上面に添加されたヒュームドシリカを有するVector流動床に直接添加し、あるいは3)タルクとブレンドし、その後トレイ乾燥機に添加し、あるいは)ヒュームドシリカと1つのバッグ内でブレンドし、その後、Vector流動床に添加した。得られた試料をVector流動床乾燥機内で40 入口温度にて30分間、またはトレイ乾燥機内で40 にて一晚中乾燥させ、その後、20 - メッシュを通してスクリーニングした。

【0119】

[0120] 完成した乾燥生成物を20 - メッシュおよび30 - メッシュASTMスクリーンを通してふるい分けすることにより、収率に対してチェックした。

[0121] 完成した乾燥生成物を粒子サイズに対し、Malvern Mastersizer 2000でチェックし、コア材料の特徴と比較した。

【0120】

【表8】

| 乾燥 実行番号 | コア d50 | d50 | 差 | コア SWM | SWM | 差 | コア VWM | VWM | 差 |
|------------|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----|
| 1 | 347 | 481 | 134 | 333 | 450 | 117 | 361 | 507 | 146 |
| 2 | 347 | 466 | 119 | 333 | 440 | 107 | 361 | 490 | 129 |
| 3 | 347 | 445 | 98 | 333 | 420 | 87 | 361 | 468 | 107 |
| 4 | 347 | 438 | 91 | 333 | 416 | 83 | 361 | 459 | 98 |

【0121】

[0122] 結果から、使用される因子の組み合わせは、約91 μ m ~ 134 μ mの粒子サイズの増加を表し、著しい量の望まれていない凝集を示すことが示された。各実行は10%の固体を含んだので、コア材料の10%の理論的なコーティング厚さ(14 μ m)が予測された。

【0122】

実施例5

【0123】

10

20

30

40

【表 9】

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| ゼラチン、225ブルーム、ブタ | 0.99% (11 g) |
| アセトアミノフェン (APAP) | 8.96% (100 g) |
| トランスグルタミナーゼ (Activa (登録商標) TI) | 0.36% (4 g) |
| ポリホスフェート混合物 | 0.99% (1 g) |
| 水 | 89.61% (1000 g) |
| 合計 | 100.00% |

10

【0124】

[0123] Glass Hおよびその後、Hexaphos (どちらも ICL Performance Products、St. Louis、MO製) (50:50の比で) を逆浸透 (RO) 水に室温で添加することによりポリホスフェート混合物を調製し、溶解するまで混合した。ゼラチン (Great Lakes Gelatin Co.、Gray Lakes、IL) を RO 水に室温で添加し、溶解するまで混合した。ゼラチン溶液を 50 まで加熱した。アセトアミノフェンをゼラチン溶液に添加し、その後、ポリホスフェート混合物溶液を添加した。混合物を 50 まで混合しながら加熱した。温度が 50 に到達すると、pH を 4.5 に、氷酢酸 (水と 1:4 の比) を用いて調整した。pH が 4.5 に等しくなると、1 / 10 分の速度で冷却しながら懸濁液を混合した (Lightnin A310タービンミキサを用いて約 301 RPM で)。混合物が 44 に到達した時点で、過剰の凝集物が観察され、凝集のためにバッチを中断した。

20

【0125】

実施例 6

【0126】

【表 10】

| | |
|-------------|---------|
| ゼラチン、Aタイプ | 2.6 g |
| イブプロフェン | 60 g |
| トランスグルタミナーゼ | 2.9 g |
| アラビアゴム | 3.6 g |
| 水 | 700 g |
| 合計 | 100.00% |

30

【0127】

[0124] 4 インチ直径 1 リットル トールガラスビーカー (Fisher FB-102-1000) 内で 2 インチ直径遠心羽根車を使用して、水を添加し、50 まで加熱した。ゼラチンおよびアラビアゴムをその後添加し、溶解させた。イブプロフェンを添加し、600 RPM で攪拌し、十分に濡れた粉末とした。その後、希酢酸を用いて pH を 4.5 に調整した。攪拌を続け、10 に到達するまで懸濁液を 10 分毎に約 1 で冷却した。トランスグルタミナーゼをその後添加し、混合物を攪拌させ、室温まで、一晩中攪拌しながら温めた。懸濁液を Buchner 漏斗内 Whatman #1 濾紙上に注ぎ、真空で引き、上清を除去した。濾液を洗浄し、トレイ乾燥機で 50 にて、< 2% の水分含量まで乾燥させた。

40

【0128】

実施例 7

【0129】

50

【表 1 1】

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| ゼラチン、225ブルーム、ブタ | 0.90% (10 g) |
| アセトアミノフェン (APAP) | 8.97% (100 g) |
| トランスグルタミナーゼ (Activa (登録商標) TI) | 0.36% (4 g) |
| ポリホスフェート混合物 | 0.09% (1 g) |
| 水 | 89.69% (1000 g) |
| 合計 | 100.00% |

10

【0130】

[0125] ゼラチンを1000mlの水中、室温で、2000ml(5インチ直径)ビーカー(Kimax #14005)中、3.25インチ直径A310 Lightningミキサブレードを有するオーバーヘッドスターラーを400RPM(+/-25)で用いて混合した。アセトアミノフェンを添加し、攪拌し、十分に濡れた粉末とした。ポリホスフェート混合物を添加し、溶解させた。その後、希酢酸を用いてpHを4.8に調整した。攪拌を続け、温度が10℃となるまで懸濁液を10分間で約1℃にて冷却した。トランスグルタミナーゼをその後添加し、混合物を攪拌させ、室温まで、一晩中攪拌しながら温めた。懸濁液を濾過用漏斗内Whatman #1濾紙上に注ぎ、真空で引き、上清を除去した。その後、濾液を200mlの脱イオン水で2回に分けて洗浄し、吸い尽くして乾燥させた。濾液をVector MFL-0.01 Model (Vector Corp, Marion, Iowa)流動床乾燥機において、50℃の入口温度および380リットル/分の空気流で<1%の水分まで乾燥させた。

20

【0131】

実施例 8

【0132】

【表 1 2】

| 成分 | % | kg |
|-----------------------------|-------|-------|
| ゼラチン、A型225ブルーム | 2.23 | 10.2 |
| ポリリン酸ナトリウム | 0.27 | 1.226 |
| アセトアミノフェン (コヴィディエン、特殊顆粒) | 26.7 | 121.5 |
| 精製水 | ~70.5 | 323 |
| トランスグルタミナーゼ | N/A | 2-3 |

30

【0133】

[0126] 200ガロンステンレス鋼反応容器中、水を添加し、42℃までA310攪拌器を用いて120RPMで攪拌しながら加熱した。水が35℃に到達すると、ゼラチン、続いてポリホスフェート混合物を添加した。温度が40℃超に到達するとすぐに、アセトアミノフェンを添加した。系のpHを、氷酢酸を用いて4.8に調整した。系の温度を10℃に0.1~0.3℃/分の速度で冷却した。10℃となるとすぐに、架橋剤トランスグルタミナーゼを添加し、系を0.5~1時間維持した。10℃での維持が完了すると、系を25℃まで3時間温めた。3時間後、系を遠心分離および流動床乾燥により、1.5%以下のLODまで乾燥させた。生成物のSEM画像を取得し、図2-5で示す。

40

【0134】

実施例 9

[0127] 口腔内分散性イブプロフェン粉末スティックパックの溶解試験

50

【0128】 USP装置IVフローセルを使用して、イブプロフェンの3つの口腔内分散性粉末ブレンドの溶解を測定した。粉末ブレンドは下記から構成させた：実施例6（SPI Pharma）；未コートイブプロフェン50（BASF、Florham Park、NJ）；およびDasan Medichem（Soul、Korea）味覚遮蔽イブプロフェン。各試料を秤量し、へら操作過程により混合するまで混合した。この混合物を#30メッシュASTMに通過させ、スティックパックに充填させた。

【0135】

【表13】

| バッチ番号 | 実施例6に基づく ODP | 未コート イブプロフェン50 | Dasan コート イブプロフェン |
|-------------------------|-----------------|-------------------|----------------------|
| 使用されたイブプロフェンの 量 (mg) | 218.22 | 200.20 | 242.30 |
| 使用された試料の量 (mg) | 531.78 | 549.80 | 507.70 |
| 合計 | 750.00 | 750.00 | 750.00 |

10

【0136】

【0129】 200mgのイブプロフェンを含むのに相当するある量の試料を秤量し、フローセルのビーズ混合物中に入れた。16ml/分の速度で、37 pH7.2のリン酸緩衝液をセルを通してポンピングし、セルからの流出液をリザーバ容器に集め、特定の時間点で試料を、イブプロフェン量に対するHPLCにおけるその後の分析のため除去した。データは2つの決定の平均である。

20

【0137】

【表14】

| | |
|-----|--------------------|
| 製品 | イブプロフェン ODP 200 mg |
| API | イブプロフェン |
| 装置 | USP IV |
| 媒質 | リン酸緩衝液 pH 7.2 |
| 体積 | 900 mL |
| 流速 | 16 mL/分 |

30

【0138】

【0130】 各試料に対する時間に伴うイブプロフェンの溶解を下記表で、および図7においてグラフにより示す。

【0139】

【表 15】

| 製品 | イブプロフェン ODP 200 mg | | イブプロフェン ODP 200 mg | | イブプロフェン ODP 200 mg | |
|-----|-----------------------|----|-----------------------|----|-----------------------|----|
| API | SPI Pharma | | Plain API | | Dasan (10001) | |
| 装置 | USP IV | | USP IV | | USP IV | |
| 媒質 | リン酸緩衝液 pH 7.2 | | リン酸緩衝液 pH 7.2 | | リン酸緩衝液 pH 7.2 | |
| 体積 | 900 mL | | 900 mL | | 900 mL | |
| 流速 | 16 mL/分 | | 16 mL/分 | | 16 mL/分 | |
| | 時間 (分) | % | 時間 (分) | % | 時間 (分) | % |
| | 5 | 31 | 5 | 70 | 5 | 33 |
| | 10 | 56 | 10 | 88 | 10 | 57 |
| | 20 | 80 | 20 | 91 | 20 | 75 |
| | 30 | 90 | 30 | 94 | 30 | 81 |
| | 45 | 96 | 45 | 94 | 45 | 87 |
| | 60 | 96 | 60 | 94 | 60 | 91 |

10

【0140】

実施例 10

[0131] 口腔内分散性粉末スティックパックの溶解試験

[0132] USP 装置 IV フロースルーセルを使用して、アセトアミノフェンの3つの口腔内分散性粉末ブレンドの溶解を測定した。粉末ブレンドは下記から構成させた：実施例 7 (SPI Pharma)；未コートアセトアミノフェン (Covidien、St. Louis、MO) 特別な粒状；および Eurand (Dayton、OH) 味覚遮蔽アセトアミノフェン。各試料を秤量し、へら操作過程により混合するまで混合した。この混合物を #30 メッシュ ASTM に通過させ、スティックパックに充填させた。

【0141】

【表 16】

| バッチ番号 | 実施例 7 | 未コート アセトアミノフェン | Eurand コート アセトアミノフェン |
|--------------------|--------|-------------------|-------------------------|
| 試料の量 (mg) | 173.81 | 160.00 | 173.40 |
| 使用された 試料の量 (mg) | 636.19 | 650.00 | 636.60 |
| 合計 | 810.00 | 810.00 | 810.00 |

30

【0142】

[0133] 160 mg のアセトアミノフェンを含むのに相当するある量の試料を秤量し、フロースルーセルのビーズ混合物中に入れた。16 ml / 分の速度で、37 pH 5.8 のリン酸緩衝液をセルを通してポンピングし、セルからの流出液をリザーバ容器に集め、特定の時間点で試料を、アセトアミノフェン量に対する HPLC におけるその後の分析のために除去した。データは2つの決定の平均である。

40

【0143】

【表 17】

| | |
|-----|-----------------|
| 製品 | APAP ODP 160 mg |
| API | アセトアミノフェン |
| 装置 | USP IV |
| 媒質 | リン酸緩衝液 pH 5.8 |
| 体積 | 900 mL |
| 流速 | 16 mL/分 |

10

【0144】

[0134] 各試料に対する時間に伴うアセトアミノフェンの溶解を下記表で、および図8においてグラフにより示す。

【0145】

【表 18】

| 製品 | APAP ODP 160 mg | | APAP ODP 160 mg | | APAP ODP 160 mg | |
|-----|-----------------|----|-------------------|----|------------------------|----|
| API | 実施例 7 | | 未コート アセトアミノフェン | | Eurandコート アセトアミノフェン | |
| 装置 | USP IV | | USP IV | | USP IV | |
| 媒質 | リン酸緩衝液 pH 5.8 | | リン酸緩衝液 pH 5.8 | | リン酸緩衝液 pH 5.8 | |
| 体積 | 900 mL | | 900 mL | | 900 mL | |
| 流速 | 16 mL/分 | | 16 mL/分 | | 16 mL/分 | |
| | 時間 (分) | % | 時間 (分) | % | 時間 (分) | % |
| | 5 | 61 | 5 | 95 | 5 | 13 |
| | 10 | 88 | 10 | 96 | 10 | 24 |
| | 15 | 94 | 15 | 96 | 15 | 34 |
| | 30 | 97 | 30 | 96 | 30 | 55 |
| | 45 | 98 | 45 | 96 | 45 | 71 |
| | 60 | 98 | 60 | 96 | 60 | 76 |

20

30

【0146】

実施例 1 1

[0135] 実施例 7 のマイクロカプセル組成物に基づく口腔内崩壊錠剤（「ODT」）を、4つの異なる圧縮圧力、65、97、120および162 MPaで、Globe Minipressを用いて26 RPMで調製した。錠剤重量は800 mgであり、使用したツーリングは0.5512インチ直径平面斜角端ツーリングであった。

21.978% 実施例 7 によるアセトアミノフェンマイクロカプセル

72.772% Pharmaburst 500 112-1253 SPI Pharma

2.5% フマル酸ステアリルナトリウム 550-1100 SPI Pharma

0.75% スクラロース Tate & Lyle

2.0% 風船ガム香味剤 Givauden

[0136] 各ODTは味覚遮蔽特性を示した。

【0147】

実施例 1 2

[0137] Wursterコーティング
コーティング溶液(1); 4.5%ゼラチン溶液

40

50

溶液 (2) ; 5 . 0 % グルタルアルデヒド溶液

コートコア : イブプロフェン (S h a n d o n g X i n h a u) 1 5 0 u m (V w m)

【 0 1 4 8 】

【 表 1 9 】

| 材料 | % | Gm |
|--------------------|------|------|
| A型タイプゼラチン225ブルーム強度 | 4.5% | 45 |
| ポリリン酸ナトリウム | 0.5% | 5 |
| タルク | 1.0% | 10 |
| 精製水 | 100% | 1000 |

10

【 0 1 4 9 】

[0138] ゼラチンを水に 4 0 ~ 5 0 で添加し、溶解するまで攪拌する。ポリリン酸ナトリウムを添加し、溶解するまで混合する。温度を 5 0 で維持し、塩酸を用いて pH を 4 . 8 に調整する。

【 0 1 5 0 】

[0139] 機器設定

【 0 1 5 1 】

【 表 2 0 】

20

| | |
|--------------|----------------|
| ノズル径 | 1.2 mm |
| Wurster/底の距離 | 15 mm |
| 噴霧空気 | 2 bar |
| フィルタクリーニング時間 | 5 秒 |
| フィルタクリーニング時間 | 45 秒 |
| 乾燥空気体積 | >45 - 90 M3/h |
| 入口温度 | 30 - 50 C |
| 排気温度 | 20 - 27 C |
| 生成物温度 | 20 - 27 C |
| スプレー速度 | 4 to 10 g/分/kg |

30

【 0 1 5 2 】

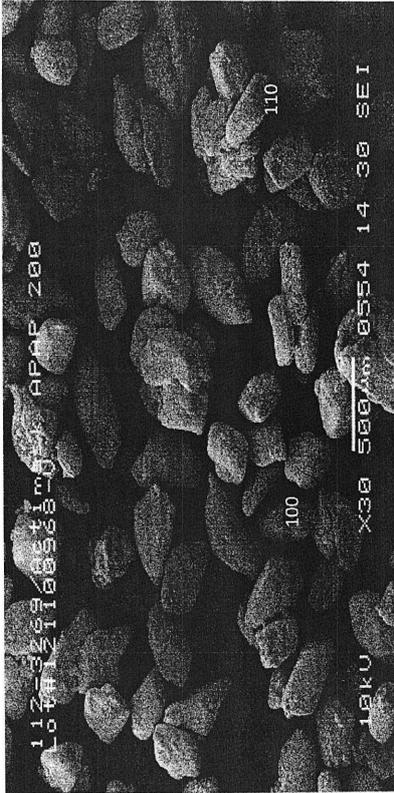
[0140] ゼラチン溶液をイブプロフェンコア上に、粒子を流動化させ、生成物温度を 2 5 ~ 3 8 に維持するスプレー速度および入口温度で噴霧する。2 0 % ~ 3 0 % の水和レベル (r a m p) をポリマ中で維持し、ポリマを濡れたまま維持する。必要に応じて 1 % までのタルクを添加し、流動化を維持する。溶液がなくなるまで溶液を噴霧する。

【 0 1 5 3 】

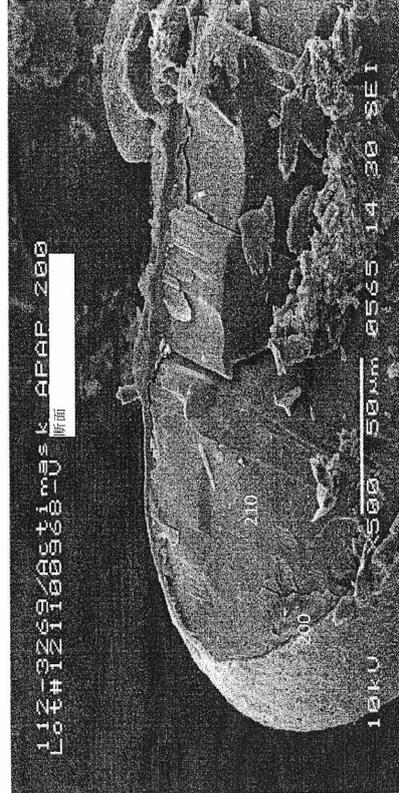
[0141] 3 0 ~ 3 5 の入口温度を用い、8 0 m l の 5 . 0 % グルタルアルデヒド溶液をコートコアに 4 ~ 8 m l / 分 / キロで噴霧する。3 % ~ 4 % の水分含量まで床を乾燥させ、2 時間放置する (1 5 分毎に空気流を使用して混合) 。粒子の pH をチェックする。グルタルアルデヒド溶液噴霧に対するものと同じパラメータを使用して 4 . 5 p H に p H を調整するように H C L の十分希薄な溶液を粒子上に噴霧し、水分含量が 2 % 未満に達するまで 4 5 で乾燥させる。材料を放出させ、U S メッシュ 2 0 スクリーンを通してスクリーニングする。

40

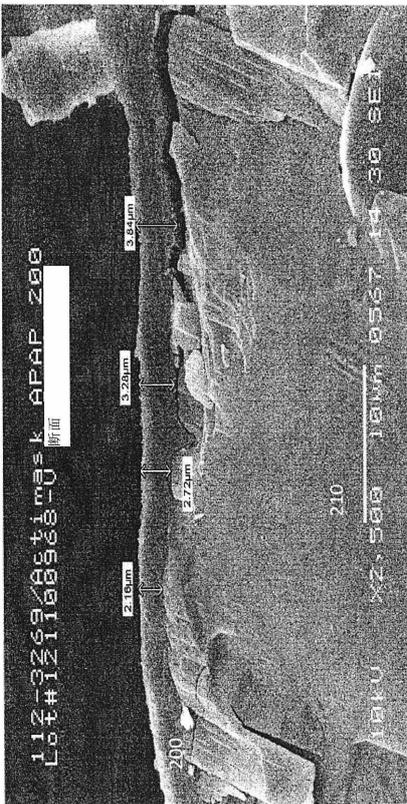
【 図 1 】



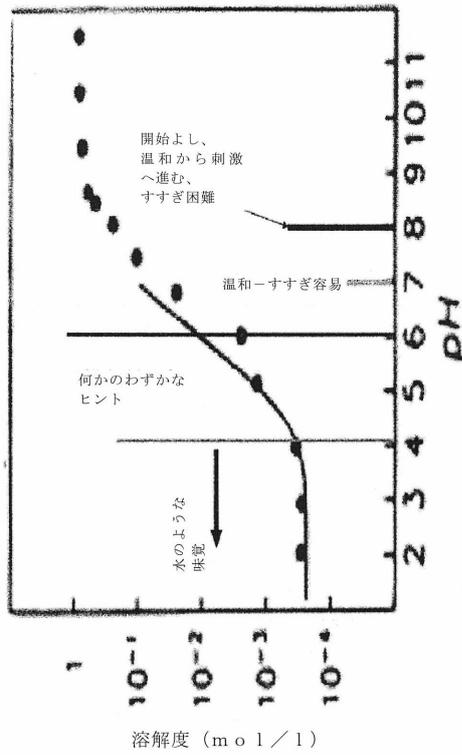
【 図 2 】



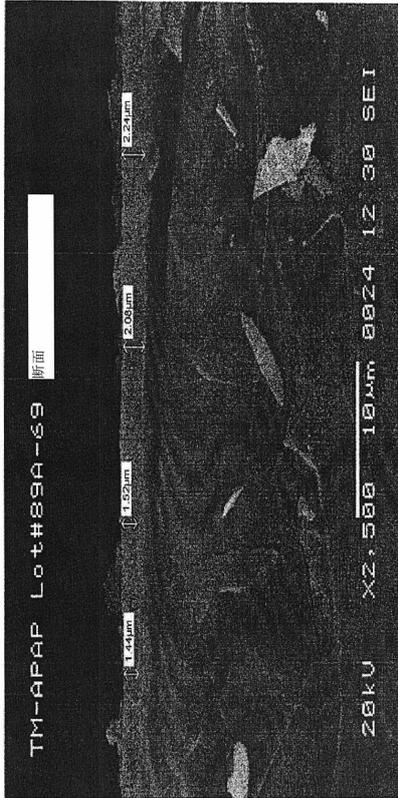
【 図 3 】



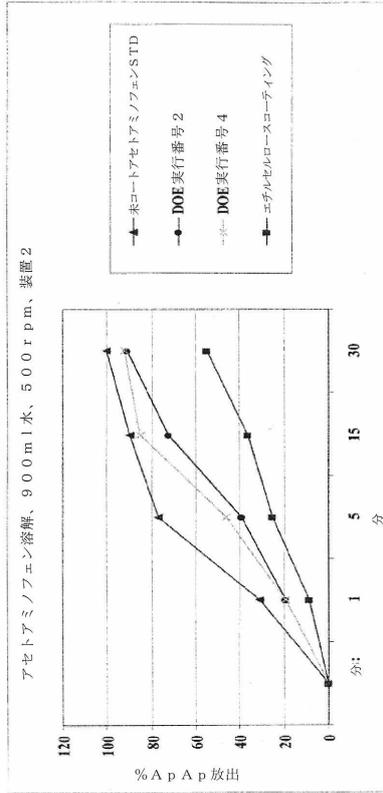
【 図 4 】



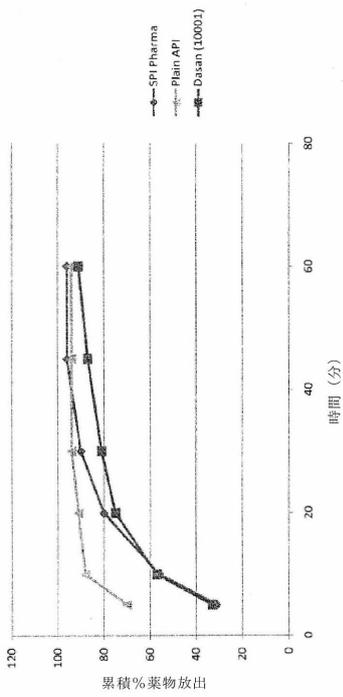
【 図 5 】



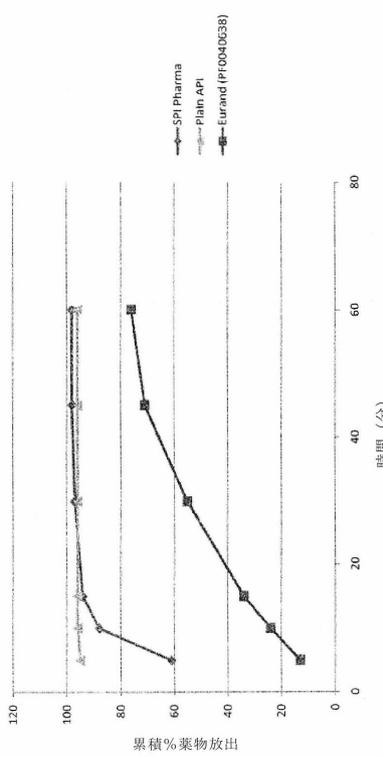
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



フロントページの続き

| | | |
|-------------|-------------------|-----------------|
| (51)Int.Cl. | | F I |
| A 6 1 K | 31/451 (2006.01) | A 6 1 K 31/451 |
| A 6 1 K | 31/522 (2006.01) | A 6 1 K 31/522 |
| A 6 1 K | 31/4402 (2006.01) | A 6 1 K 31/4402 |
| A 6 1 K | 31/485 (2006.01) | A 6 1 K 31/485 |
| A 6 1 K | 47/42 (2017.01) | A 6 1 K 47/42 |
| A 6 1 K | 47/36 (2006.01) | A 6 1 K 47/36 |
| A 6 1 K | 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 |

(73)特許権者 513065882

セシル・ダブリュー・プロープスト

アメリカ合衆国ミシガン州49441, ノートン・ショアーズ, ヘンリー・ストリート 4300

(74)代理人 100140109

弁理士 小野 新次郎

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100120112

弁理士 中西 基晴

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 ダイアン・ゴル

アメリカ合衆国デラウェア州19809, ウィルミントン, カー ロード 503, スイート 210

(72)発明者 セシル・ダブリュー・プロープスト

アメリカ合衆国ミシガン州49441, ノートン・ショアーズ, ヘンリー・ストリート 4300

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特開2005-187416(JP, A)

米国特許第05607697(US, A)

米国特許第05609909(US, A)

特開昭63-258641(JP, A)

特表2006-506410(JP, A)

特表2010-504282(JP, A)

特表2005-522313(JP, A)

米国特許出願公開第2003/0193102(US, A1)

米国特許第04515769(US, A)

ナノ・マイクロカプセル調製のキーポイント, 2008, p.48

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 3 4

A 6 1 K 9 / 3 0

A 6 1 K 9 / 5 0

A 6 1 K 3 1 / 1 6 7

A 6 1 K 3 1 / 1 9 2

A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 2

| | |
|---------|-------------|
| A 6 1 K | 3 1 / 4 5 1 |
| A 6 1 K | 3 1 / 4 8 5 |
| A 6 1 K | 3 1 / 5 2 2 |
| A 6 1 K | 4 7 / 3 6 |
| A 6 1 K | 4 7 / 3 8 |
| A 6 1 K | 4 7 / 4 2 |