

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3708115号
(P3708115)

(45) 発行日 平成17年10月19日(2005.10.19)

(24) 登録日 平成17年8月12日(2005.8.12)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/593
A 2 3 L 2/52
A 6 1 K 31/19
A 6 1 K 33/06
A 6 1 P 3/02

A 6 1 K 31/593
A 6 1 K 31/19
A 6 1 K 33/06
A 6 1 P 3/02 1 0 2
A 6 1 P 19/08

請求項の数 13 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-512000
(86) (22) 出願日 平成4年5月4日(1992.5.4)
(65) 公表番号 特表平6-507640
(43) 公表日 平成6年9月1日(1994.9.1)
(86) 国際出願番号 PCT/US1992/003721
(87) 国際公開番号 W01992/019251
(87) 国際公開日 平成4年11月12日(1992.11.12)
審査請求日 平成11年4月20日(1999.4.20)
審査番号 不服2002-17353(P2002-17353/J1)
審査請求日 平成14年9月9日(2002.9.9)
(31) 優先権主張番号 695,823
(32) 優先日 平成3年5月6日(1991.5.6)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 590005058
ザ プロクター アンド ギャンブル カ
ンパニー
アメリカ合衆国オハイオ州, シンシナティ
ー, ワン プロクター アンド ギャンブ
ル プラザ (番地なし)
(74) 代理人 100075812
弁理士 吉武 賢次
(74) 代理人 100091487
弁理士 中村 行孝
(74) 代理人 100094640
弁理士 紺野 昭男
(74) 代理人 100107342
弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 混合カルシウム及びビタミンD補給品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) クエン酸及びリンゴ酸の混合カルボン酸塩の形でカルシウム 100~1000mg(元素ベース); 及び

b) ビタミンD₃ 0.60~25µg;

を含む骨形成用ミネラル補給品。

【請求項2】

カルシウムモル:クエン酸モル:リンゴ酸モルの比が、2:1:1~8:2:1である、請求項1に記載の補給品。

【請求項3】

カルシウムモル:クエン酸モル:リンゴ酸モルの比が、4:2:3~6:2:3である、請求項1に記載の補給品。

【請求項4】

ミネラル補給品が発泡性形態である、請求項1に記載の補給品。

【請求項5】

a) 飲用飲料にフレーバー特性を付与する上で有効な量でフルーツフレーバー、植物フレーバー及びそれらの混合物からなる群より選択されるフレーバーを含有するフレーバー成分;

b) 有効量の甘味料; 及び

c) 可溶化カルシウム 0.06~0.15重量%及びビタミンD₃ 0.6~20µg

;但し、上記カルシウムは、クエン酸及びリンゴ酸の混合物から選択される酸成分 0.24 ~ 1.05 重量%を含むカルシウム：クエン酸：リンゴ酸塩であって、且つ、カルシウム、クエン酸及びリンゴ酸は、カルシウムモル対クエン酸モル対リンゴ酸モルの重量比が2 : 1 : 1 ~ 8 : 2 : 1の範囲内である；
を含んでなる飲料。

【請求項6】

カルシウム、クエン酸及びリンゴ酸が4 : 2 : 3 ~ 6 : 2 : 3の重量比を有し、飲料がビタミンD₃ 0.6 ~ 4 μgを含んでなる、請求項5に記載の飲料。

【請求項7】

甘味料が、糖 6 ~ 14 重量%を含む、請求項6に記載の飲料。

10

【請求項8】

糖が、高フルクトースコーンシロップである、請求項7に記載の飲料。

【請求項9】

甘味料が、無カロリー甘味料を含む、請求項6に記載の飲料。

【請求項10】

フレーバーが、10 ~ 100%フルーツジュースである、請求項6に記載の飲料。

【請求項11】

a) 乳固形分 0 ~ 25% ;
b) フレーバー 0.5 ~ 25% ;
c) 甘味料 0.5 ~ 85% ; 及び
d) 可溶性カルシウム 0.6 ~ 0.15% ; 但し、カルシウムモル対クエン酸モル対リンゴ酸モルが4 : 2 : 3 ~ 6 : 2 : 3である ;
のドライ混合物を含む、請求項5に記載の飲料。

20

【請求項12】

a) 飲用飲料にフレーバー特性を付与する上で有効な量でフルーツフレーバー、植物フレーバー及びそれらの混合物からなる群より選択されるフレーバーを含有するフレーバー成分 ;
b) 糖 30 ~ 70 重量% ; 及び
c) カルシウム 0.15 ~ 0.5 重量% 及びビタミンD₃ 0.6 ~ 20 μg ; 但し、上記カルシウムは、0.5 ~ 3.5%のクエン酸及びリンゴ酸を含むカルシウム：クエン酸：リンゴ酸塩であって、且つ、カルシウム、クエン酸及びリンゴ酸は、カルシウムモル対クエン酸モル対リンゴ酸モルの重量比が2 : 1 : 1 ~ 8 : 2 : 1である ;
を含んでなる飲用飲料製造用の液体形態の飲料濃縮物。

30

【請求項13】

フルーツジュース濃縮物である、請求項12に記載の飲料濃縮物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はビタミンDを含有したカルシウム補給品における栄養及び治療改善に関する。これらの補給品は骨成長を増加させ及び年齢関連骨喪失を治療する上で有用である。それらは食品及び飲料に関連して使用でき又は経口固体もしくは液体補給品として摂取できる。本発明は骨粗鬆症患者、閉経後の女性及び/又は年長者において骨を形成し又は骨喪失を治療する方法にも関する。

40

発明の背景

ヒト及び家畜使用向けのビタミン及びミネラル補給品はありふれている。一部のダイエット、激しい身体運動及び疾患状態では、これら以外のときには正常な食事と考えられるものから通常得られる場合と異なりかなり多量のミネラル及びビタミンの摂取を要するであろう。カルシウム及びビタミン補給は成長中の子供を含めて不適当な食事をとる者に主に重要である。老年人は老化プロセスの当然の帰結として生じる骨喪失を防止する上で役立つカルシウムの必要性を更に有する。特に、閉経後の女性は骨喪失速度を加速して骨質量を更に減少させるホルモン変化のせいでカルシウムを更に要する。

50

カルシウム及びビタミンDの双方を食品及び飲料に加えることに関連してよく認識された問題がある。これらの一部は味である：カルシウムはフレーバーに関して石灰(chalky)のようになる傾向がある。加えて、多くのカルシウム源の溶解度はそれらが多くの飲料に加えられることを妨げている。カルシウムと食品又は飲料との相互作用は製品の安定性及び/又は生物学的利用能に影響を与える。本発明はこのような製品の製造手段を提供する。

本発明はヒト及び他の動物における骨形成方法、即ち年齢関連骨喪失及び関連障害の治療方法にも関する。特に、本発明はカルシウム、クエン酸及びリンゴ酸イオンとビタミンDの投与によるこのような治療方法に関する。

カルシウムは人体において五番目に最も豊富な元素である。それは神経及び筋肉機能を含めた多くの生理学的プロセスで重要な役割を果たす。意外ではないが、カルシウムの栄養的及び代謝的欠乏は広範囲の有害作用を有する。体内カルシウムの約98~99%は骨組織で見られるため、これら有害作用の多くは骨格系の構造、機能及び一体性に関する欠陥として発現される。

最も一般的な代謝骨障害は骨粗鬆症である。骨粗鬆症は骨形成の低下又は骨吸収の促進のいずれかによる骨量の低下として通常定義できるが、いずれの場合でも結果は骨格組織量の減少とそれによる骨折である。一般に、2つのタイプの骨粗鬆症：一次及び二次がある。“二次骨粗鬆症”は特定できる疾患プロセス又は因子の結果である。しかしながら、全骨粗鬆症ケースの約90%は特発性“一次骨粗鬆症”である。このような一次骨粗鬆症としては閉経後骨粗鬆症、年齢関連骨粗鬆症(70~80の年代における個人の大多数に及ぶ)と中年、若年者及び女性にかかる特発性骨粗鬆症がある。

一部の骨粗鬆症個体において骨組織の喪失は骨構造の機械的破損を引き起こすほど十分に大きい。骨折は例えば閉経後骨粗鬆症にかかった女性の手首、腰及び背骨でよく起きる。後弯(胸椎の異常な湾曲増加)も起きることがある。

骨粗鬆症における骨喪失のメカニズムでは“骨改造”のプロセスでアンバランスを伴うと考えられる。骨改造は一生にわたり起き、骨格を再生して、骨の強度を維持する。骨喪失又は吸収と、骨成長又は付着成長の2つの反応が関与している。この改造は骨において一連の不連続な活性ポケットで生じる。これらのポケットは“破骨細胞”及び“骨芽細胞”と呼ばれる2つの異なる細胞タイプで満ちている。破骨細胞(骨溶解又は吸収細胞)は吸収プロセス時に骨基質内で一部の骨の吸収に関与する。吸収後、破骨細胞に続いて骨芽細胞(骨形成細胞)が出現するが、これは吸収された部分を新しい骨で補充する。

健康な若年者において、破骨細胞及び骨芽細胞が形成される速度は骨吸収及び骨形成のバランスを維持している。しかしながら老化の当然の帰結として、アンバランスがこの改造プロセスで生じ、骨の付着成長よりも速い速度で骨の喪失を起こす。アンバランスが長期にわたり続くと、骨質量とひいては骨強度の低下で骨折を起こす。

多くの組成物及び方法が骨粗鬆症の“治療”に関して医学文献で記載されている。例えばR.C.Haynes, Jr.ら, "Agents affecting Calcification"(石灰化に影響を与える物質), The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Edition(A.G.Gilman, L.S.Goodmanら, Editors, 1985); G.D.Whedonら, "An Analysis of Current Concepts and Research Interest in Osteoporosis"(骨粗鬆症に関する現代概念及びリサーチ対象の分析), Current Advances in Skeletogenesis(A.Ornoyら, Editors, 1985)参照。エストロゲンは、骨芽細胞に影響を与えることによってカルシウムの代謝に影響を与えるためによく使用される。フッ化物を用いる治療も記載されている。しかしながら、このような物質の有用性は生じうる有害副作用のせいで制限される。W.A.Peckら, Physician's Resource Manual on Osteoporosis(骨粗鬆症に関する医者への取扱いマニュアル)(1987), the National Osteoporosis Foundation 発行参照。

骨粗鬆症に関する栄養療法も提案されている。多くのカルシウム含有化合物及びビタミン組成物が栄養補給用として記載されている。多くの市販製品も利用可能であり、典型的には炭酸カルシウム又はリン酸カルシウムを含有している。乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム及びグルコン酸カルシウムを含めた他のカルシウム塩もカルシウム補給用として記

10

20

30

40

50

載されている。

Bangert〔ナビスコ(Nabisco)に譲渡, 1976年〕に発行された米国特許第3,949,098号明細書では乳清タンパク質を含有した栄養オレンジ濃縮ドリンクについて記載している。その特許はビタミンDを含めた少量のビタミンとカルシウム塩のような様々なミネラルを含めた他の栄養素の添加について示唆している。

Larsenら〔ミード・ジョンソン&カンパニー(Mead Johnson & Company)に譲渡, 1985年〕に発行された米国特許第4,497,800号明細書は全患者滋養物を与えるための栄養上完全なすぐ使用できる液体食について記載している。その飲食物は遊離アミノ酸及び小ペプチド、炭水化物源、栄養上有意量の全必須ビタミン及びミネラルと安定剤を含有している。これらミネラルのほとんどはグルコン酸塩として与えられる。コレカルシフェ
10

"Effects of calcium carbonate in hydroxyapatite on zinc and iron retention in postmenopausal women"(閉経後女性の亜鉛及び鉄滞留に関するヒドロキシアパタイト中炭酸カルシウムの効果), Dawson-Hughes, Seligson及びHughes, American Journal of Clinical Nutrition, 44, 83-88(1986)では健康閉経後女性13例において亜鉛及び鉄の全体内滞留に関する炭酸カルシウムの効果について記載している。乾燥食及び処方飲料の双方を含めた試験食は1/3の日常必要レベルで鉄、カルシウム、銅及び亜鉛を含有していた。これらはヒト飲食物で正常にみられるレベルである。

Kovacs〔ビタミンズ社(Vitamins, Inc.)に譲渡, 1976年〕に発行された米国特許第3,992,555号明細書では同化性鉄化合物、ビタミン及びミネラルを加熱食用脂肪キャリアとミックスすることにより製造される食品補給物について記載している。カルシウム及びビタミンDはその補給品でミネラル中にある。
20

Lamar〔シンテックス社(Syntex Inc.)に譲渡, 1976年〕に発行された米国特許第3,950,547号明細書では水性エマルジョン中にペプチド及び/又はアミノ酸、脂質及び炭水化物を含有した飲食組成物について記載している。Dを含めたビタミンが加えられる。クエン酸カルシウムも用いられる。

Davis(未譲渡, 1978年)に発行された米国特許第4,070,488号明細書ではヒト及び/又は動物の飲食物を補う上で有用な高度安定バランス栄養組成物について開示している。この組成物はゼラチンを含有している。その特許はゼラチンのスルフヒドリル基が銅をアスコルビン酸に対して不活化できることを開示している。
30

Buddemeyerら〔R.G.B.ラボラトリーズ(R.G.B.Laboratories), 1980年〕に発行された米国特許第4,214,996号明細書では易溶性であるミネラル組成物について開示している。これらの組成物はカルシウム、他のミネラル及びビタミンを含有する。

Buddemeyerら〔R.G.B.ラボラトリーズ, 1982年〕の米国特許第4,351,735号明細書は996号特許と関連している。

"Nutrients and Nutrition of Citrus Fruits"(シトラスフルーツの栄養素及び栄養), Citrus Nutrition and Quality, Ting(American Chemical Society, 1980)ではオレンジジュース中におけるある微量ミネラルの存在について開示している。カルシウム及びマグネシウムがオレンジジュースにおける2種の主要な二価カチオンである。ミネラルすべてのレベルは低い。ビタミンDはシトラスジュースで報告されていない。
40

ミルクは可溶性カルシウムを含有し、ビタミンDでよく強化される。ミルクのカルシウムはクエン酸カルシウム約50%及びリンタンパク質カルシウム複合体50%である。

これら公知補給品の有用性は様々である。骨の代謝に影響を与える(エストロゲンのような)物質とは異なり、カルシウム栄養補給品は(適正に吸収及び代謝されるか又はされない)カルシウム源を単に与えるだけであると考えられる。例えばB.Riisら, "Does Calcium Supplementation Prevent Postmenopausal Bone Loss?"(カルシウム補給は閉経後骨喪失を防止するか?), New England J. of Medicine, 316, 173-177(1987); L.Nilasら, "Calcium Supplementation and Postmenopausal Bone Loss"(カルシウム補給及び閉経後骨喪失), British Medical Journal, 289, 1103-1106(1984); H.Spencerら, "NIH Consensus Conference: Osteoporosis"(NIHコンセンサスカンファレンス: 骨粗鬆症), Journal of Nutrition, 1
50

16,316-319(1986)参照。

しかしながら、あるカルシウム塩、即ちクエン酸及びリンゴ酸カルシウムとビタミンDの混合物の投与は骨の年齢関連喪失を遅延させる上で有効であることがここに発見された。特に、当業界で知られている栄養療法と比較したところ、これらの方法は年齢関連骨喪失及び関連障害の治療でより大きな効力を示す。

したがって、適合性であってかつ栄養上利用可能であるミックスされたカルシウム及びビタミンD療法を有することが望ましい。官能的又は美的性質に望ましくない影響を与えずに食品及び飲料組成物に加えられるこのような補給品を有することも極めて有用であろう。

本発明の目的は、ビタミンDと組み合わせられたときに骨成長を示し、年齢関連骨喪失を治療するか又は骨形成と骨吸収との間で生じるアンバランスを補正するために使用できるカルシウムミネラル補給品を提供することである。

本発明のもう1つの目的はカルシウム及びビタミンD療法で補給される食料、飲料及び濃縮飲料を提供することである。

これらの及び他の目的はこの記載から容易に明らかになる。

発明の要旨

補給品ではビタミンDと組み合わせてクエン酸及びリンゴ酸の混合物の特定カルシウム塩を用いる。エストロゲンもこれら療法のいずれかと共に使用できる。これらの補給品は食品及び飲料に加えることができる。

本発明はヒト又は他の動物体で骨を形成する方法を提供するが、これは安全有効量のビタミンD及びクエン酸リンゴ酸カルシウムを上記体に投与することからなる。クエン酸リンゴ酸カルシウムは約2:1:1~約8:2:1のカルシウムモル対クエン酸モル対リンゴ酸モル比を有するカルシウム塩の複合物又は混合物からなる。その組合せは食品/飲料適用で又は固体投薬形、即ち錠剤として投与されることが好ましい。

それにはドライ飲料ミックスと他の飲料又は飲料シロップも含む。典型的な飲料はカルシウム対クエン酸対リンゴ酸のモル重量比が好ましくは4:2:3~6:2:3であるクエン酸及びリンゴ酸カルシウム約0.06~約0.15%、ビタミンD源に応じてビタミンD約0.25~約25µg/1回とフレーバー及び甘味料を含む。

すべての比率、割合及びパーセンテージはここで他に指摘されないかぎり重量による。カルシウムのすべての重量は他に指摘されないかぎり元素ベースに基づく。

発明の具体的な説明

本発明は安定なカルシウム及びビタミンD補給品とドライ飲料ミックスを含めた補給食品及び飲料並びに骨の形成方法に関する。

ここで用いられる“含む”という用語は様々な成分が本発明のカルシウム及びビタミンD補給品、食品及び飲料で一緒に用いられることを意味する。したがって、“から本質的になる”及び“からなる”という用語は含むという用語に包含される。

ここで“栄養”又は“栄養補給量”とは本発明の実施に際して用いられるミネラル及びビタミン源が滋養量のビタミンD及びカルシウムを供給することを意味する。これは平均食でみられる量に補足又は追加される。この補給量はカルシウム及びビタミンDの1日摂取量に関する推奨飲食許容量(Recommended Dietary Allowance, RDA)の少なくとも25%である。好ましくは、推奨飲食許容量(RDA)の少なくとも50%が与えられる。ビタミン及びミネラルに関するRDAはアメリカ合衆国で規定されている(Recommended Daily Dietary Allowance-Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences-National Research Council参照)。

したがって、これらのプロセスで用いられる具体的な化合物及び組成物は薬学上許容されねばならない。ここで用いられる“薬学上許容される”成分とは妥当な利益/危険比で釣り合い(毒性、刺激及びアレルギー反応のような)過度の有害副作用なしにヒト及び/又は動物での使用に適した成分である。更にここで用いられる“安全有効量”という用語は本発明の方法で用いられた場合に妥当な利益/危険比で釣り合い(毒性、刺激又はアレルギー反応のような)過度の有害副作用なしに望ましい治療応答を示す上で十分な量の成分

10

20

30

40

50

に関する。具体的な“安全有効量”は治療される具体的状態、患者の身体的条件、治療期間、（あるとすれば）併用療法の性質及び用いられる具体的処方のようなファクターに応じて変動する。

ここで用いられる“フレーバー”という用語はフルーツ及び植物双方のフレーバーを含む。

ここで用いられる“甘味料”という用語は糖、例えばグルコース、スクロース及びフルクトースを含む。糖には高フルクトースコーンシロップ固体、転化糖、ソルビトールを含めた糖アルコール及びそれらの混合物も含む。人工甘味料も甘味料という用語の中にも含まれる。

ビタミンD

ビタミンDとしてはビタミンD、コレカルシフェロール(D₃)、エルゴカルシフェロール(D₂)と、1,25-(OH)₂ビタミンD、25-OHビタミンD、その生物学的前駆体、1-ヒドロキシビタミンD及びそのジヒドロキシ化合物のアナログのようなその生物学上活性化代謝産物及び前駆体がある。これらの物質はカルシウムの腸吸収を促進し、付着成長及び吸収の改造プロセスで作用することにより血漿カルシウム調節に寄与し、腎臓によるカルシウムの再吸収を刺激する。

上記のような生物学上活性化ビタミンD代謝産物及び前駆体はビタミンD₂又はD₃よりも大きな生物効力を有する。このため、安全、有効でかつ滋養補給になる上で要求される量は少なく、1回分又は単位用量当たり通常約0.25~約15.0µgである。ビタミンD₃及びD₂は約0.6~約25µgで存在することが好ましい。

エストロゲン

エストロゲン療法はこれら方法のいずれと一緒に用いてもよい。その方法ではカルシウム及びビタミンDと一緒にエストロゲン約0.3~約6mg及び/又はカルシトニン又はエジトロネート(又はジホスホネート類)と一緒にカルシウム及びビタミンDを同時投与する。好ましくは、0.625~約1.25mgのエストロゲンが毎日摂取される。いかなる生存可能なエストロゲンホルモン代替品も使用できる。

カルシウム成分

ここで開示されたタイプの補給品において、カルシウムの栄養補給量は最終補給品の単位部分当たり通常50% RDA以上、好ましくは80~100% RDAである。勿論、いかなるミネラルの好ましい1日摂取量もユーザー毎に異なってよいことが認められる。

一般に、RDA(カルシウム)は年齢にやや依存して幼児の場合360mg/6kg(体重)~女性の場合800mg/54-58kgの範囲である。更に、沈澱及び/又は官能的問題に出会うことなく20~30% RDA以上のカルシウム(1回当たり)で飲料を補給することは困難である。しかしながら、この補給レベルはカルシウム価に関して牛乳に匹敵し、したがって許容される。

カルシウム塩が可溶性であることはこの補給にとり必須である。この可溶性はカルシウムを更に容易に生物学的利用性にする上で役立つ。カルシウム及びビタミンDの双方が生物学的に利用しうることも等しく重要である。これを加えるためには、その成分は溶解されて胃及び/又は腸で吸収されるべきである。用いられるいかなる賦形剤もカルシウム及びビタミンDが放出されるように容易に崩壊すべきである。カルシウム及びビタミンDの選択は酸性(胃pH)溶液又は塩基性(腸pH)溶液中における塩の相互作用に依存している。

可溶性もこれらの補給品を含有した食品及び飲料の製造上で重要な役割を果たす。

クエン酸リンゴ酸カルシウム組成物:

本発明の方法ではカルシウム塩の混合物、即ちここではクエン酸及びリンゴ酸のカルシウム塩を含む“クエン酸リンゴ酸カルシウム”を投与する。クエン酸リンゴ酸カルシウムはクエン酸カルシウム及びリンゴ酸カルシウムの混合物、クエン酸及びリンゴ酸リガンドを含有したカルシウムの複合体、カルシウム塩とクエン酸及びリンゴ酸との混合物又はそれらの組合せからなる。カルシウム塩、クエン酸及びリンゴ酸の混合物は飲料中その場でクエン酸リンゴ酸カルシウムを形成させるために用いてよい。炭酸カルシウム、水酸化カル

10

20

30

40

50

シウム又は他の適切な供給源をクエン酸及びリンゴ酸の混合物に加えることにより得られたクエン酸リンゴ酸カルシウム混合物が好ましい。

塩中におけるクエン酸のモル比は1~3、リンゴ酸のモル比は約1~5である。カルシウムのモル比は2~8である。全カルシウムモル：全クエン酸モル：全リンゴ酸モルの比は約2：1：1：~約8：2：1、好ましくは約4：2：3~約6：3：4である。クエン酸リンゴ酸カルシウムはクエン酸及びリンゴ酸に加えて他の酸アニオンも含んでよい。このようなアニオンとしてはカルシウム源に応じて例えば炭酸、水酸化物、リン酸及びそれらの混合物がある。

好ましくは、クエン酸リンゴ酸カルシウムは中性であり、全体としてクエン酸及びリンゴ酸アニオンからなる。このため好ましくは、カルシウム（カルシウム2×モル）の当量はクエン酸（クエン酸3×モル）+リンゴ酸（リンゴ酸2×モル）の全当量数にほぼ等しい。好ましいクエン酸リンゴ酸カルシウムは約6：2：3及び4：2：3のカルシウム：クエン酸：リンゴ酸モル組成を有する。

本発明の方法で用いられるクエン酸リンゴ酸カルシウムは固体又は液体形で提供される。固体形で有用なクエン酸リンゴ酸カルシウムは、例えば望ましいモル比で最初にクエン酸及びリンゴ酸を水に溶解することにより得られる。次いでカルシウムモル対クエン酸モル及びリンゴ酸モルの比が所望どおりであるような量で炭酸カルシウムが溶液に加えられ、二酸化炭素が発生する。次いで溶液はクエン酸リンゴ酸カルシウムを得るために（凍結乾燥又は100以下の温度でオープン乾燥により）乾燥される。クエン酸リンゴ酸カルシウムの製造方法は下記文献に記載されている：1981年8月5日付で公開されたKawaiの日本特許公開昭56第97248号；Heckertに発行された米国特許第4,722,847号(1988)；1990年6月14日付で出願されたFoxらの第07/537,313号の同時係属出願（1991年12月26日付で公開された相当開示PCT/US91/03779号）明細書。

炭酸カルシウムはクエン酸リンゴ酸カルシウムを製造する上でカルシウム源として使用できる。他の供給源としては酸化カルシウム及び水酸化カルシウムがある。塩化カルシウム、リン酸カルシウム及び硫酸カルシウムも使用できるが、但しそれらはそのアニオンがクエン酸リンゴ酸カルシウムを含有する飲料及び食品のフレーバーに悪影響を与える酸、即ち塩酸、硫酸及びリン酸の溶液を各々形成するため好ましくない。

固体は酸化カルシウム又は水酸化カルシウムとクエン及びリンゴ酸とのミックス中に生成する。これらの物質が用いられるときには、すべてのカルシウムが溶解したように見えるまで溶液をミックスすることが必要である。クエン酸リンゴ酸カルシウムリガンドはその溶解度が超えたときに沈澱する。

好ましい製造方法は溶液から準安定クエン酸リンゴ酸カルシウムを迅速かつ効率的に形成できるクエン酸リンゴ酸カルシウムの高濃度溶液を製造することである。20~75%の濃度が好ましい。好ましくは、濃度は40~65%である。

反応温度は環境（20）以上である。好ましくは、反応の温度は30~80の範囲内である。最も好ましくは、それは40~60である。

フレーバー成分

本発明のフレーバー成分には天然フレーバー、植物フレーバー及びそれらの混合物から選択されるフレーバーがある。“フルーツフレーバー”という用語は種子植物の食用生殖部分、特に種子を伴う甘味果肉を有する部分から得られるフレーバーに関する。“フルーツフレーバー”という用語には天然源から得られるフルーツフレーバーと似せるために合成されたフレーバーも含まれる。

“植物フレーバー”という用語はフルーツ以外の植物の一部から得られる、即ち豆、ナッツ、樹皮、根及び葉から得られるフレーバーに関する。“植物フレーバー”という用語には天然源から得られる植物フレーバーと似せるために合成されたフレーバーも含まれる。このようなフレーバーの例としてはココア、チョコレート、バニラ、コーヒー、コーラ、ティー等がある。植物フレーバーは精油及びエキスのような天然源から得ても又は合成してもよい。

10

20

30

40

50

本発明の補給品及び食品又は飲料ミックスにフレーバー特性を付与する（“フレーバー増強する”）ために有効なフレーバー成分の具体量は選択されるフレーバー、望まれるフレーバー感及びフレーバー成分の形に依存している。フレーバー成分は飲料組成物の少くとも0.05重量%、好ましくは0.05～約10%である。食品、飲料又は補給品に加えられるフレーバーの量は当業者の技術的範囲内に属し、望ましいフレーバー強度に依存する。

チョコレート又はココアの場合、加えられるフレーバーの量は約0.05～約20%である。人工又は合成チョコレートフレーバーはココア自体の場合よりも低いレベルで用いられる。

飲料はフルーツ又は他の植物フレーバー、例えばバニラ、ストロベリー、チェリー、パイナップル、バナナ及びそれらの混合物でフレーバー化できる。 10

カルシウム、クエン酸及びリンゴ酸はビタミンDと共に100%フルーツジュース又は希釈フルーツジュースに加えることができる。ジュース中に存在する糖は有用な甘味料であり、ジュースはフレーバー成分にもなる。このような飲料は5～100%のジュースを含有できる。好ましくは、希釈ジュース飲料は10～40%ジュースを有する。100%ジュース製品又は希釈製品用に好ましいジュースはオレンジ、クランベリー、リンゴ、ナシ、グレープ、ラズベリー、レモン、グレープフルーツ、パイナップル、バナナ、ブラックベリー、ブルーベリー及びパッションフルーツジュースとそれらの混合物である。

甘味料成分

甘味料成分は通常単糖又は二糖である。これらにはスクロース、フルクトース、デキストロース、マルトース及びラクトースがあるが、但し他の炭水化物も低い甘味が望まれる場合に使用できる。糖の混合物も使用してよい。 20

他の天然又は人工甘味料も含有できる。これらにはサッカリン、シクラメート類、アセトスルファム、L-アスパルチル-L-フェニルアラニン低級アルキルエステル甘味料（例えば、アスパルテーム）、1983年10月23日付で発行されたBrennanらの米国特許第4,411,925号明細書に開示されたL-アスパルチル-D-アラニンアミド類、1983年8月16日付で発行されたBrennanらの米国特許第4,399,163号明細書で開示されたL-アスパルチル-D-セリンアミド類、1982年12月21日付で発行されたBrandの米国特許第4,338,346号明細書で開示されたL-アルパルチル-L-1-ヒドロキシメチルアルカンアミド甘味料、1983年12月27日付で発行されたRizzi 30
の米国特許第4,423,029号明細書で開示されたL-アスパルチル-1-ヒドロキシエチルアルカンアミド甘味料、1986年1月15日付で公開されたJ.M.Januszの欧州特許出願第168,112号明細書で開示されたL-アスパルチル-D-フェニルグリシンエステル及びアミド甘味料等がある。特に好ましい甘味料はアスパルテームである。

本発明の食品、飲料、ミックス又は補給品で有効な甘味料の量は用いられる具体的甘味料及び望まれる甘味強度に依存している。無カロリー甘味料の場合、その量は具体的甘味料の甘味強度に応じて変動する（約0.5～2%）。スクロースの場合、この量は10～85（典型的には、55～70）重量%である。糖の量を測定するときには、フレーバー成分又はジュース中に存在するいかなる糖又は他の甘味料も含まれる。アスパルテームのような無カロリー甘味料及びコーンシロップ固体のような糖又は糖アルコールを含有した低 40
カロリー甘味料の組合せも飲料ミックスで使用できる。一般に、甘味料の量は約0.5～約85%である。

他の成分

他の副成分も補給品、食品及び飲料中にしばしば含有される。このような成分としては安息香酸及びその塩、二酸化イオウ、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシルエン等のような保存剤がある。典型的には天然源から得られた又は合成されたいずれかの着色料も含有される。

塩、例えば塩化ナトリウム及び他のフレーバー増強剤も食品、飲料又は補給品のフレーバーを改善するために使用できる。

乳化剤も含有させてよい。いかなる食品グレードの乳化剤も使用できる。レシチンが好ま 50

しい乳化剤である。他の食用乳化剤としては長鎖脂肪酸、好ましくは飽和脂肪酸のモノ及びジグルセリド、最も好ましくはステアリン及びパルミチン酸モノ及びジグルセリドがある。プロピレングリコールエステルも飲料ミックスにおいて有用である。

脂肪又は油も補給品又は食品に加えて、それらを更に嗜好的にすることができる。ビタミンDは脂溶性であるため、少量の脂肪がビタミンDを溶解させるために使用できる。ドライミルク固形分もドライ合成フレーバー化ミルク又はチョコレートミルクタイプ飲料を得るために含有させてよい。

pH及び他の飲料成分

本発明の飲料及び濃縮飲料のpHは酸の重量比、酸の総量及び望まれる酸味感に依存している。典型的には、pHは2.5～6.5の範囲である。好ましい炭酸飲料は3.0～4.5のpHを有する。

10

他の副飲料成分も飲料及び濃縮物中にしばしば含有される。典型的には、天然源から得られた又は合成されたいずれかの着色料も含有される。飲料で用いられる保存剤及び着色料に関してL.F.Green, Developments in Soft Drinks Technology, Vol.1 (Applied Science Publishers Ltd.1978), pp.185-186 (参照のためここに組み込まれる) 参照。

飲料製造

本発明の飲料及び濃縮物は標準飲料処方技術により製造できる。しかしながら、炭酸飲料製造技術は適宜に修正したとき非炭酸飲料にも適用しうることが理解されるべきである。更に、以下の記載は糖含有飲料に関するが、無カロリー甘味料を含有したダイエット飲料も適切な修正により製造できる。飲料にはフレーバー、甘味料及び他の任意成分とフルーツジュース及び希釈フルーツジュースをミックスすることで得られるドライ飲料ミックスもある。

20

糖甘味化炭酸飲料を製造するときには、水30～70重量%を含有した濃縮飲料が通常形成される。この濃縮飲料は典型的には乳化又は水溶性フレーバー、乳化安定剤及び必要であれば増量剤と望ましいいずれかの着色料及び適切な保存剤を含有する。濃縮物が形成された後、糖及び水が飲料シロップを得るために加えられる。次いでこの飲料シロップは最終飲料を形成するため適量の水とミックスされる。水：シロップの重量比は約3：1(3×シロップ)～約5：1(5×シロップ)である。炭酸飲料を製造するためには、二酸化炭素が酸素飽和させる上で飲料シロップとミックスされる水又は飲用希釈飲料のいずれかに導入できる。飲料はボトル又は缶のような容器に密閉できる。更に飲料製造、特に炭酸飽和プロセスの記載に関してL.F.Green, Developments in Soft Drinks Technology, Vol.1 (Applied Science Publishers Ltd.1978), pp.102-107 (参考のためここに組み込まれる) 参照。

30

飲料中における二酸化炭素の量は用いられる具体的フレーバー系及び望まれる炭酸飽和量に依存する。通常、本発明の炭酸飲料は1.0～4.5倍容量の二酸化炭素を含有する。好ましい炭酸飲料は2～3.5倍容量の二酸化炭素を含有する。

カルシウム源及び酸(クエン酸、リンゴ酸、リン酸)はこれらプロセスの様々な時点で加えることができる。カルシウム源及び酸は好ましくはこのプロセスで同時点に加えられるが、但し異なる時点で加えてもよい。通常、カルシウム源及び酸は濃縮飲料又は飲料シロップの製造時に含有される。好ましくは、ビタミンDはカルシウム及び酸源がミックスされた後に加えられる。それは油フレーバー又は増量油と共に加えてもよい。

40

ドライ飲料を製造する場合には、粉碎されたクエン酸リンゴ酸カルシウム粉末を糖又は人工甘味料、ビタミンD及びフレーバーとミックスすることが好ましい。着色料及び着色被覆糖も添加できる。ドライチョコレートミルク飲料が好ましいドライ飲料ミックスである。これらは水又はミルクのいずれかで希釈できる。ミルクはビタミンD及びクエン酸カルシウムを追加供給する。チョコレートミックスに典型的な処方は：

a) 乳固形分0～2.5%、好ましくは無脂肪乳固形分5～2.0%；

b) フレーバー、好ましくはココア0.05～2.0%；

c) 甘味料、好ましくはスクロース約0.5～約8.5%；

d) クエン酸リンゴ酸カルシウム約0.6～約0.15%及びビタミンD約0.60～約

50

30 μ gである。

補給形

固体形としては錠剤、カプセル、顆粒及びバルク粉末がある。錠剤は適切な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動化剤及び溶融剤を含有してもよい。液体傾向剤形としては水性溶液、乳濁液、懸濁液、非沸騰顆粒から再調製される溶液及び/又は懸濁液と沸騰顆粒から再調製される沸騰製剤がある。このような液体経口剤形も例えば適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味剤、溶融剤、着色剤及び香味剤を含有してよい。好ましい液体剤形はジュース含有飲料又は他の飲料中にクエン酸リンゴ酸カルシウム及びビタミンDを含有する。

クエン酸リンゴ酸カルシウム及びビタミンD療法は1つの錠剤、液体、食品もしくは飲料中で同時投与しても又はそれらは別々に投与してもよい。ビタミンD含有の錠剤又はカプセルとクエン酸リンゴ酸カルシウム含有の第二錠剤は処方して嚥下することが容易である。ビタミンDはクエン酸リンゴ酸カルシウム含有飲料と同時投与してもよい。

本発明の経口剤形を処方するために用いられる薬学上許容されるキャリア及び賦形剤の具体例は1975年9月2日付で発行されたRobertの米国特許第3,903,297号明細書に記載されている。本発明の方法で有用な剤形を製造するための技術及び組成物は下記参考文献に記載されている:7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9及び10(Banker & Rhodes, Editors, 1979); Liebermanら, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Edition (1976).

骨形成方法

クエン酸リンゴ酸カルシウム及びビタミンDの様々な経口剤形が本発明で使用される。このような剤形は安全有効量のクエン酸リンゴ酸カルシウム、ビタミンD及び薬学上許容されるキャリアを含む。好ましくは、薬学上許容されるキャリアは組成物の重量で約0.1~約99%、好ましくは約0.1~約75%のレベルで存在する。単位剤形(即ち、健全な医療実務に従い1回分用量として投与に適した量のクエン酸リンゴ酸カルシウムを含有した剤形)は(元素ベースで)約100~約1000mg、好ましくは約100~約500mg、更に好ましくは約200~約300mgのカルシウムを含有することが好ましい。

好ましくは、(元素カルシウムとして)約175~約2000mgのカルシウムが1日当たりで前記体に投与される。更に好ましくは約250~約1500mg、最も好ましくは約350~約1000mgのカルシウムが1日当たりで投与される。投与されるクエン酸リンゴ酸カルシウムの具体量は用いられる具体的クエン酸リンゴ酸カルシウムにおけるカルシウムの相対重量%に依存する。

ビタミンDに関する推奨1日許容量は年齢に応じて約200~400IUの範囲である。ここで用いられる補給品は1回分当たり25~800IU又は約0.60~20 μ gの単位投与量を有する。30 μ g以内で使用してもよい。ビタミンDの1IUは0.025 μ gである。

特に、本発明はヒト又は他の動物生体で骨を形成する方法を提供するが、これは上記生体の正味骨格質量を増加させる上で十分な期間にわたり安全有効量のクエン酸リンゴ酸カルシウムとビタミンDを上記生体に投与することからなる。ここで用いられる“骨形成”とは治療生体の骨の正味骨格喪失における減少とひいては質量における正味骨格増加に関する。骨喪失速度の遅延化と成長速度の増加は同時に生じ、そのため正味骨密度は同一に留まる。質量の増加は背骨、腰、腕もしくは足の長骨を含めたいかなる骨格部位でも又は全体としての骨格であってもよい。正味骨格質量は好ましくは少くとも約0.1%、更に好ましくは少くとも約1%増加される。

骨喪失は長期にわたり累積的である。典型的には、骨質量の生涯喪失は男性で約35%及び女性で50%である。このため1年間で0.5%ほどの少ない正味骨格増加は特に重要でないとしても、10年間にわたればこれは骨喪失がその通常速度で続くとして存在する場合よりも5%多い骨質量になる。

“投与”とは健全な医療実務において骨の形成に有効となるような仕方で治療生体に本発明で用いられるビタミンD及びクエン酸リンゴ酸カルシウムをデリバリーするあらゆる方

10

20

30

40

50

法に関する。

生体の正味骨格質量を増加させる上で十分な具体的期間は様々なファクターに依存している。このようなファクターとしては、例えば用いられる具体的ミネラル処方、投与されるミネラルの量、生体の年齢及び性別、治療される具体的障害、(あるとすれば)用いられる併用療法、生体の一般的身体健康(他の障害の存在を含む)、個体における骨喪失の程度と個体の栄養習慣がある。たとえ少量のクエン酸リンゴ酸カルシウム及びビタミンDの投与であっても骨を形成するが、骨質量の正味増加は短期間の投与だと検知しえないであろう。

年齢関連骨喪失の治療の場合、クエン酸リンゴ酸カルシウム及びビタミンDは少くとも約6月間、好ましくは少くとも約12月間にわたり投与される。勿論、このような投与は健全な医療実務に従い無期限に続けてよい。

10

本発明の方法は骨の形成が望まれる様々な障害のいかなる治療で用いてもよい。このため好ましくは、本発明の方法のヒト又は他の動物“生体”は骨形成方法の必要性があり、即ちその生体は骨の形成又は骨吸収速度の減少が健全な医療実務によれば有利であるような障害を有する。このような障害としては、例えば骨折、質量減少と年齢関連骨喪失及び骨粗鬆症(一次及び二次双方の形)のような骨喪失で代表される障害がある。

本発明の好ましい方法は年齢関連骨喪失の治療に関する。

エストロゲン療法に加えて、他の療法も本発明のカルシウム及びビタミンD補給と共に使用できる。好ましい療法にはヒト体へのカルシトニン、エジトロネート又は他のジホスホネート類及びアミノジホスホネート類の投与を含む。

20

下記例は本発明の実施により得られるタイプの組成物について示すが、その制限とはみなされない。

例I

約240例の閉経後女性を約6:2:3のカルシウム:クエン酸:リンゴ酸モル組成を有するクエン酸リンゴ酸カルシウム含有組成物を投与することにより治療する。クエン酸リンゴ酸カルシウムは最初にクエン酸約384.2g及びリンゴ酸約402.3gを水約2lに溶解することにより得る。次いでこのクエン酸/リンゴ酸溶液を攪拌下で約55(131°F)に加熱する。別に、炭酸カルシウム約600.6gを攪拌下で水約1.2lに加えてスラリーを形成する。

次いでクエン酸/リンゴ酸溶液をその熱源から取出し、炭酸カルシウムスラリーを攪拌下でゆっくりと加える。添加速度は二酸化炭素を放出させながら反応を続けるために制御する。追加量の水約0.4lを最後に加える。次いで反応混合液を約1~1.5時間攪拌する。反応は溶液のpHが約4.3に平衡化したとき本質的に終了する。

30

こうしてクエン酸リンゴ酸カルシウムの沈澱が形成される。過剰の反応液は濾去する。クエン酸リンゴ酸カルシウムを約105(221°F)で約12時間乾燥させ、水分レベルを約1%以下に減少させる。次いで乾燥生成物を嚥下しうる錠剤処方用に約10~20メッシュサイズに粉砕する。各錠剤は250mg含有する。

次いで下記からなる嚥下錠剤剤形を造る:

<u>成 分</u>	<u>% (重量)</u>
クエン酸リンゴ酸カルシウム*	99.73
ステアリン酸マグネシウム	0.27

40

*この例で前記されたように得られた約6:2:3のカルシウム:クエン酸:リンゴ酸モル組成を有する。

錠剤処方物は重量約1104mgの錠剤を形成するため粉末を十分にミックスし、標準打錠プレスを用いて打錠することにより得る。次いで錠剤をパンコーターでコートする。コーティング溶液は約11%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、約2%ポリエチレングリ

50

コール、約 3.5% 着色剤及び残部の水を含む。
 半分の女性はビタミン D 400 IU 含有補給品を受容し、他の半分はプラセボを受容する。
 ビタミン D 補給品及びプラセボはリン酸カルシウムとしてカルシウム 127 mg を含有する。
 すべての女性はクエン酸リンゴ酸カルシウムとしてカルシウム 250 mg を受容した。
 研究の開始時及び 1 年後に脊椎の骨密度及び全体骨密度を二重 X 線吸収測定で調べる。

1 年後における骨密度の変化率

	<u>脊椎</u>	<u>全体</u>
C C M + プラセボ	0.15 ± 0.25	-0.08 ± 0.11
C C M + ビタミン D	0.85 ± 0.23	0.03 ± 0.12

10

脊椎の骨密度に関する変化は統計学的に有意であり、骨密度に関して正味の増加を示す。
 全体骨密度は有意に異なる。これは全体骨密度で増加がなかったことを意味するが、
 それは女性はその年にわたりカルシウム補給をうけない正常閉経後女性で予想される骨密
 度を、失わなかったことも意味する。C C M / プラセボ患者も脊椎又は全体で骨を失わな
 かったが、但し彼等はビタミン D 摂取患者のように骨を獲得しなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 19/08

F I

A 2 3 L 2/26

(72)発明者 アンドン, マーク ベンソン

アメリカ合衆国オハイオ州、フェアフィールド、オーガスト、ブルバード、1821

(72)発明者 スミス, ケネス トーマス

アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ノーブル、アベニュー、7013

合議体

審判長 竹林 則幸

審判官 横尾 俊一

審判官 中野 孝一

(56)参考文献 英国特許出願公開第2196523(GB, A)

特開昭60-25934(JP, A)

特開昭62-33(JP, A)

特開平1-218547(JP, A)

特開平2-72843(JP, A)

特開昭64-80260(JP, A)

特開昭56-97248(JP, A)

Farmacia, (1982), 30(3), p. 147-52

ビタミン, (1990), 64(10), p. 579-87