

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年3月18日(18.03.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/029951 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/198 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/065765
- (22) 国際出願日: 2009年9月9日(09.09.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-231296 2008年9月9日(09.09.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 油谷 智司(ABURATANI, Satoshi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 小野下 智也(ONOSHITA, Tomoya) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 松下 嵩(MATSUSHITA, Takashi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 鈴木 邦和(SUZUKI, Kunikazu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 福谷 俊(FUKUTANI, Takashi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 鷹栖 和宏(TAKANOSU, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: ORALLY ADMINISTRABLE FORMULATION CONTAINING BRANCHED CHAIN AMINO ACID

(54) 発明の名称: 分岐鎖アミノ酸含有経口製剤

(57) Abstract: An orally administrable formulation which is obtained by combining a branched chain amino acid and glycine, and satisfies the following condition (1) or condition (2). condition (1): The orally administrable formulation does not contain any amino acid other than branched chain amino acids and glycine. condition (2): The orally administrable formulation has a blending ratio (mass ratio) among valine, leucine and isoleucine, namely a blending ratio of valine/leucine/isoleucine of 1.0-1.3/1.9-2.2/1.0.

(57) 要約: 分岐鎖アミノ酸及びグリシンを組み合わせる経口製剤であって、下記態様(1)又は態様(2)を満たす経口製剤。態様(1): 分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸を含有しない、経口製剤。態様(2): バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合(質量比)が、バリン/ロイシン/イソロイシン=1.0~1.3/1.9~2.2/1.0である、経口製剤。



WO 2010/029951 A1

明 細 書

発明の名称：分岐鎖アミノ酸含有経口製剤

技術分野

[0001] 本発明は、嚥下し易い分岐鎖アミノ酸含有経口製剤、分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進剤及び分岐鎖アミノ酸の嚥下促進方法に関する。

背景技術

[0002] 従来より、バリン、ロイシン、イソロイシンの3種のアミノ酸からなる分岐鎖アミノ酸（以下において、単に「BCAA」と略記する場合がある）は、蛋白質を増やす働きや、運動時のエネルギー源として重要な役割を果たすことが知られ、種々の分岐鎖アミノ酸を含有する医薬品、食品及びサプリメント等が開発され上市されている。

[0003] しかし、一般に、分岐鎖アミノ酸を含有する医薬品、食品及びサプリメント等は、分岐鎖アミノ酸に由来する特有の苦味・臭いを有し、また、一回の服用量が、他の医薬品、食品及びサプリメント等に比べ、多量であることから、その服用感は、必ずしも良好とはいえないものであった。

また、分岐鎖アミノ酸は、疎水性ないし撥水性であるため、例えば、分岐鎖アミノ酸を含有する顆粒製剤は、水に馴染みにくく、水無しで嚥下した場合又は水とともに服用した場合に、嚥下しきれなかった顆粒が口中に多量に残存する等の問題があった。このことは、入れ歯を装着した高齢者等においては、残存した顆粒製剤が入れ歯と歯茎の間に入り込むと、不快感や痛みの原因となるため、一層深刻な問題であった。

[0004] 一方、既存の技術として、アミノ酸をトレハロースと共に溶解させた水溶液を噴霧乾燥して、溶解性や口溶性に優れた服用しやすい粉末製剤を製造する方法が提案されている（例えば、特許文献1）。しかし、この手法は、水への溶解度が低い分岐鎖アミノ酸では水溶液の濃度が低く、大量の水溶液を高温で噴霧乾燥する操作が必要であり、多大なコストがかかるため、製造方法としては、現実的ではない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開WO 2003/070023号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明が解決しようとする課題は、服用感が改善され、水無しで服用する際にも嚥下しやすい分岐鎖アミノ酸含有経口製剤、分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進剤及び分岐鎖アミノ酸経口製剤の嚥下促進方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、経口製剤が分岐鎖アミノ酸とグリシンとを組合せてなり、かつ、態様（１）（分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸を含有しない）又は態様（２）（バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合（質量比）が、バリン／ロイシン／イソロイシン＝１．０～１．３／１．９～２．２／１．０である）を満たすことにより、服用感が改善され、嚥下し易くなることを見出した。また、本発明者らは、分岐鎖アミノ酸及びグリシンに、更に有機酸を組み合わせることにより、服用感の改善効果に加え、嚥下に要する時間を短縮し得ることを見出した。また、本発明者らは、特に、分岐鎖アミノ酸、グリシン及びクエン酸を同時に含有する単一の製剤とすることにより、より一層、服用感の改善がより顕著となり、嚥下に要する時間も短縮し得ること、更には、製剤が水に馴染み易くなることを見出した。本発明者らは、これらの知見より、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明は以下の各発明を包含するものである。

[１] 分岐鎖アミノ酸及びグリシンを組み合わせる経口製剤であって、下記態様（１）又は態様（２）を満たす経口製剤。

態様（１）：分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸を含有しない、経

口製剤。

態様（２）：バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合（質量比）が、バリン／ロイシン／イソロイシン＝１．０～１．３／１．９～２．２／１．０である、経口製剤。

〔２〕態様（１）において、分岐鎖アミノ酸が、バリン、ロイシン及びイソロイシンからなる群より選ばれる少なくとも１種である、上記〔１〕記載の経口製剤。

〔３〕バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合（質量比）が、バリン／ロイシン／イソロイシン＝１．１～１．３／１．９～２．２／１．０である、上記〔１〕又は〔２〕記載の経口製剤。

〔４〕グリシンの量が、分岐鎖アミノ酸の量の２．５重量％以上である、上記〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の経口製剤。

〔５〕有機酸を含有する、上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の経口製剤。

〔６〕有機酸が、クエン酸、リンゴ酸及び酒石酸からなる群より選ばれる少なくとも１種である、上記〔５〕記載の経口製剤。

〔７〕有機酸が、クエン酸である、上記〔６〕記載の経口製剤。

〔８〕分岐鎖アミノ酸、グリシン及び有機酸を、同時に含有する単一の製剤である、上記〔５〕～〔７〕のいずれかに記載の経口製剤。

〔９〕剤型が、粉末製剤である、上記〔１〕～〔８〕のいずれかに記載の経口製剤。

〔１０〕グリシンの量及びクエン酸の量の合計が、分岐鎖アミノ酸の量の５重量％以上である、上記〔７〕～〔９〕のいずれかに記載の経口製剤。

〔１１〕グリシンの量及びクエン酸の量の合計が、分岐鎖アミノ酸の量の１０重量％以上である、上記〔７〕～〔１０〕のいずれかに記載の経口製剤。

〔１２〕１回の服用量が、２ｇ以上である、上記〔１〕～〔１１〕のいずれかに記載の経口製剤。

〔１３〕水落下試験の水落下時間が、１２０秒未満の粉末製剤である、上記

[7] ~ [1 2] のいずれかに記載の経口製剤。

[1 4] 粒度が $1700\mu\text{m}$ 以上である粉末の量が 1 重量%以下であり、かつ、粒度が $150\mu\text{m}$ 以下の粉末の量が 15 重量%以下の粉末製剤である、上記 [1] ~ [1 3] のいずれかに記載の経口製剤。

[1 5] 粒度が $150\mu\text{m}$ 以下の粉末の量が 10 重量%以下である、上記 [1 4] 記載の経口製剤。

[1 6] 分岐鎖アミノ酸とグリシンとクエン酸とを組み合わせる、分岐鎖アミノ酸含有粉末製剤を水に馴染みやすくする方法。

[1 7] グリシンを組み合わせる、分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進剤。

[1 8] グリシンの口中存在下に分岐鎖アミノ酸を服用することを含む、分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進方法。

[1 9] 分岐鎖アミノ酸とグリシンとを組み合わせる経口製剤を、上記 [1 8] 記載の方法に関する事項に記載した記載物とともに包装した商業的パッケージ。

発明の効果

[0009] 本発明の分岐鎖アミノ酸含有経口製剤は、水無しで服用した場合又は水とともに服用した場合であっても、服用感に優れ、嚥下し易い。また、本発明の分岐鎖アミノ酸含有経口製剤は、服用に要する時間が短い。また、本発明の分岐鎖アミノ酸含有経口製剤は、口溶けが良く、味・後味についても良好である。また、本発明の経口製剤は、親水性に優れ、よく水に馴染むものである。

[0010] 分岐鎖アミノ酸含有経口製剤が、グリシンの口中存在下で服用することにより、服用感が改善され、嚥下し易くなる理由としては、下記の理由等が考えられる。

[0011] 例えば、分岐鎖アミノ酸含有顆粒のみを水無しで服用する場合、該顆粒は水馴染みが悪い為、水無しで顆粒を服用したことで唾液に触れた顆粒の内側にある乾燥した顆粒は、いつまでも唾液が浸透していかず凝集したままの状

態となる（図 1 A～C）。即ち、図 1 Aに示すとおり、分岐鎖アミノ酸含有顆粒は、通常、疎水性であるため、口内においては凝集状態となる。また、口内に含んだ直後は、分岐鎖アミノ酸含有顆粒は、唾液によって濡れていない。服用直後～約 15 秒においては、図 1 Bに示すとおり、唾液により、表面の分岐鎖アミノ酸含有顆粒は濡れるが、分岐鎖アミノ酸含有顆粒は水馴染みが良くないため、唾液が中心部に浸透しない。さらに、服用後約 30 秒以降においても、図 1 Cに示すとおり、分岐鎖アミノ酸含有顆粒は、表面から徐々にしか湿潤せず、凝集状態が継続する。

[0012] しかし、グリシンと共に服用することで、全ての分岐鎖アミノ酸含有顆粒が唾液に湿潤するように通路を作り出し、分岐鎖アミノ酸含有顆粒が分散しやすい状態を作り出していることが予想される（図 2 A～D）。即ち、口内に含んだ直後においては、図 2 Aに示すとおり、分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末は、唾液によって濡れていない。服用直後～約 10 秒においては、図 2 Bに示すとおり、唾液により、表面の分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末が濡れ、更に濡れたグリシン粉末が溶解する。服用後約 10 秒～約 20 秒においては、図 2 Cに示すとおり、グリシン粉末が唾液により溶解して生じた隙間から、唾液が浸透し、中心の分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末が濡れ始める。服用後約 20 秒以降においては、図 2 Dに示すとおり、唾液が浸透するにつれて、分岐鎖アミノ酸含有顆粒は、表面から順に、分散状態となる。

[0013] また、グリシンの口中存在下で服用することで、分岐鎖アミノ酸含有顆粒のみの場合よりも、唾液の分泌量が増え、その増加した唾液により、口中が水を飲んだ状態に近づいたことで、嚥下が容易になった可能性も考えられる。

[0014] つまり、グリシンを添加することで、分岐鎖アミノ酸含有製剤自体の溶解性に大きな変化はないものの、口中において分岐鎖アミノ酸含有製剤が分散し、口溶けが良くなったように感じることで、口溶け、服用感及び味等の改善、ひいては嚥下の促進につながったと考えられる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1A] 分岐鎖アミノ酸含有顆粒のみを水無しで服用した場合の、口内における分岐鎖アミノ酸含有顆粒の状態（服用直後）を示した説明図である。

[図1B] 分岐鎖アミノ酸含有顆粒のみを水無しで服用した場合の、口内における分岐鎖アミノ酸含有顆粒の状態（服用直後～約 15 秒）を示した説明図である。

[図1C] 分岐鎖アミノ酸含有顆粒のみを水無しで服用した場合の、口内における分岐鎖アミノ酸含有顆粒の状態（服用後約 30 秒以降）を示した説明図である。

[図2A] 分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末を、同時に水無しで服用した場合の、口内における分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末の状態（服用直後）を示した説明図である。

[図2B] 分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末を、同時に水無しで服用した場合の、口内における分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末の状態（服用直後～約 10 秒）を示した説明図である。

[図2C] 分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末を、同時に水無しで服用した場合の、口内における分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末の状態（服用後約 10 秒～約 20 秒）を示した説明図である。

[図2D] 分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末を、同時に水無しで服用した場合の、口内における分岐鎖アミノ酸含有顆粒及びグリシン粉末の状態（服用後約 20 秒以降）を示した説明図である。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明の経口製剤は、分岐鎖アミノ酸とグリシンとを組み合わせるものである。なお、本発明において、「分岐鎖アミノ酸」とは、例えば、バリン、ロイシン及びイソロイシンの3種のアミノ酸をいう。本発明において、「分岐鎖アミノ酸とグリシンとを組み合わせる経口製剤」とは、分岐鎖アミノ酸とグリシンとを同時に含有する単一の製剤、又は、分岐鎖アミノ酸とグリシンとが別々に製剤化された2種以上の製剤を組み合わせるもの

をいう。

[0017] 本発明の分岐鎖アミノ酸の1種であるバリンは、通常、発酵法又は合成法で製造され、日本薬局方の規格を満たすものであることが望ましいが、それに限定されない。

[0018] 本発明の分岐鎖アミノ酸の1種であるロイシンは、通常、発酵法又は合成法で製造され、日本薬局方の規格を満たすものであることが望ましいが、それに限定されない。

[0019] 本発明の分岐鎖アミノ酸の1種であるイソロイシンは、通常、発酵法又は合成法で製造され、日本薬局方の規格を満たすものであることが望ましいが、それに限定されない。

[0020] 本発明の経口製剤は、下記態様（1）又は態様（2）を満たす。

態様（1）：分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸を含有しない、経口製剤。

態様（2）：バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合（質量比）が、バリン／ロイシン／イソロイシン＝1.0～1.3／1.9～2.2／1.0である、経口製剤。

[0021] 本発明の経口製剤は、態様（1）において、分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸を実質的に含有しない。分岐鎖アミノ酸は、肝疾患等の患者に有用なアミノ酸であることが知られており、その効果に対する影響を考慮するとさらに追加する成分は必要最小限であることが好ましい。本発明は、分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸を実質的に含有しないと、製剤量を抑えて、コストの上昇を防ぎ得るという有利な効果、及び、分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸による分岐鎖アミノ酸の効果の予期せぬ減少を防ぎ得るという有利な効果を奏する点で、好ましい。なお、本発明において、「実質的に含有しない」とは、上述の有利な効果を奏しない量であれば含有していてもよいことを、意味する。

[0022] 本発明の分岐鎖アミノ酸は、態様（1）において、バリン、ロイシン、イソロイシンからなる群より選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

- [0023] 本発明の経口製剤は、態様（２）において、バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合（質量比）が、通常、バリン／ロイシン／イソロイシン＝１．０～１．３／１．９～２．２／１であり、好ましくは、１．１～１．３／１．９～２．２／１であり、特に好ましくは、１．１～１．３／１．９～２．１／１である。かかる配合割合が、バリン／ロイシン／イソロイシン＝１．０～１．３／１．９～２．２／１の範囲内であると、肝疾患への有効性の点、タンパク質を豊富に含む卵・牛乳等の食品や理想的なアミノ酸組成を持つと広く知られる母乳と組成がほぼ等しい点、及び、成人が一日に必要なとする必須アミノ酸の摂取量における分岐鎖アミノ酸の質量比（バリン／ロイシン／イソロイシン＝２６／３９／２０（ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ））とほぼ等しい点で、好ましい。
- [0024] 本発明の経口製剤における分岐鎖アミノ酸の量は、通常、５０重量％～９５重量％である。通常、分岐鎖アミノ酸について矯味付けや造粒操作などを行うことから添加剤を加える必要があるが、製剤全量が多すぎると服用しづらくなるため、本発明の経口製剤における分岐鎖アミノ酸の量は、７０重量％～９０重量％が特に好ましい。
- [0025] 本発明の経口製剤において、分岐鎖アミノ酸とグリシンとが単一の製剤として、製剤化される場合のグリシンの量は、分岐鎖アミノ酸の量に対して２．５重量％以上であり、造粒性や酸味の調節の観点から、好ましくは、２．５重量％～４９重量％であり、特に好ましくは、５重量％～１５重量％である。かかる量が、２．５重量％に満たないと、水馴染みの良い粉末製剤の調製が困難となる。
- [0026] 分岐鎖アミノ酸とグリシンとが別々に製剤化される場合、本発明の経口製剤におけるグリシンの量が、分岐鎖アミノ酸の量に対して、１２．５重量％以上であると、経口製剤の服用感、水の必要性、口溶け、味及び後味が良好となり、また、服用に要する時間が短くなることから、特に好ましく、２５重量％～５０重量％が、最も好ましい。
- [0027] 本発明の経口製剤は、さらに有機酸を組み合わせてもよい。本発明の経口

製剤は、有機酸を組み合わせることにより、服用に要する時間がより短時間となる。但し、有機酸を組み合わせる場合、有機酸由来の酸味、分岐鎖アミノ酸由来の苦味及びグリシン由来の甘味のバランスによって、経口製剤の味及び後味等が低下することがあり、その結果、服用感の改善効果が阻害されることがあることに留意する。

該有機酸としては、例えば、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、乳酸、フマル酸、アジピン酸、酢酸、グルコン酸、マレイン酸、マロン酸、アスコルビン酸、イタコン酸、フィチン酸等及びそれらの塩等が挙げられ、中でも、分岐鎖アミノ酸との苦味のバランスや服用感を改善させる為の添加量の点において、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸が好ましい。

[0028] 本発明の経口製剤における有機酸の量は、分岐鎖アミノ酸の量に対して通常、0.5重量%～47.5重量%であり、酸味の調節の観点から、好ましくは、0.5重量%～10重量%である。かかる量が、0.5重量%に満たないと、有機酸由来の酸味が感じられなくなり、味や後味の服用感改善効果が認められなくなる。逆に、有機酸の量が、47.5重量%を超えると、酸味が強くなりすぎるため服用しづらい経口製剤となる。

[0029] 上記有機酸がクエン酸であって、本発明の経口製剤が分岐鎖アミノ酸、グリシン及びクエン酸が単一製剤として製剤化される場合、本発明の経口製剤におけるクエン酸の含有量は、分岐鎖アミノ酸含有量に対して通常1重量%～47.5重量%であり、造粒性や酸味の調節の観点から、好ましくは、3重量%～10重量%である。かかる含有量が、1重量%に満たないと、水馴染みの良い粉末製剤の調製が困難となり、逆に47.5重量%を超えると、酸味が強すぎる。

[0030] 上記有機酸がクエン酸である場合、グリシンの含有量とクエン酸の含有量との合計は、通常、分岐鎖アミノ酸の含有量の5重量%以上であり、粉末製剤の水馴染みとクエン酸の酸味とグリシンの甘みを確保しつつ、粉末製剤の全量を多すぎないようにするという観点から、好ましくは、10重量%～20重量%であり、最も好ましくは、14重量%～16重量%である。かかる含

計が、5重量%に満たないと、水馴染みの良さを確保できず、又酸味や甘みが弱いので服用しづらい粉末製剤となる。

[0031] 本発明の経口製剤は、分岐鎖アミノ酸、グリシン及びクエン酸が同時に製剤化された単一の製剤であってもよく、又は、別々に製剤化された2種以上の製剤を含むものであってもよいが、経口製剤が分岐鎖アミノ酸、グリシン及びクエン酸を含むものである場合は、同時に製剤化された単一の製剤であることにより、服用感、水の必要性、口溶け、味及び後味が改善し、また、服用に要する時間も短縮するので、特に好ましい。

[0032] 本発明の経口製剤の剤型は、特に限定されるものでないが、例えば、顆粒剤、散剤、細粒剤、微粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、経口液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、経口ゼリー剤等が挙げられ、服用性の観点から好ましくは、顆粒剤、散剤、細粒剤である。本発明においては、その効果の点で、粉末製剤であることが好ましい。

[0033] 本発明の粉末製剤に関して、「粉末」とは、顆粒、細粒及び微粒等を含み、「粉末製剤」としては、日本薬局方に規定されている顆粒剤、散剤、細粒剤及び微粒剤等を含み、好適には顆粒剤である。具体的には、本発明の「粉末製剤」とは、粒度が $2000\mu\text{m}$ 以下である粉状、粒状等の固形物状製剤が挙げられる。また、本発明において、「粒度」とは、粉末の粒子径をいい、日本薬局方記載の一般試験法3.04「粒度測定法」第2法「ふるいわけ法」、又は、一般試験法6.03「製剤の粒度の試験法」により測定される。

本発明の経口製剤の剤型が粉末製剤である場合、該粉末製剤は、通常、粒度が $1700\mu\text{m}$ 以上（好ましくは、 $1400\mu\text{m}$ 以上）である粉末の含量が1%以下であり、好ましくは全く含まない。粒度が $1700\mu\text{m}$ 以上である粉末を多く含むと、服用時の口触り感が悪くなる。また、本発明の粉末製剤は、通常、粒度が $150\mu\text{m}$ 以下（好ましくは、 $250\mu\text{m}$ 以下）の粉末の含有量が15重量%以下（好ましくは、10重量%、特に好ましくは、5重量%以下）である。粒度が $150\mu\text{m}$ 以下の粉末の含有量が15重量%を

超えると、服用時に粉っぽく感じ、むせることもある。

かかる粒度の粉末製剤の粒度は、例えば、目開き $1700\mu\text{m}$ の篩により篩分した粉末製剤について、音波振動形式の粒度分布測定装置（ロボットシフター RPS-95C、セイシン企業社製）により、直径 8cm 、目開き 1400 、 850 、 500 、 355 、 250 、 180 、 150 、 106 、 $75\mu\text{m}$ の篩を用いて測定する。該粒度分布測定装置に造粒物約 5g を投入し、5分間振動を行い、篩分後の各篩上の顆粒重量より、粒度分布を計算し、対数正規分布に近似することにより、幾何平均粒子径を求めることによって確認することができる。

[0034] 本発明の経口製剤が、別々に製剤化された2種以上の製剤を組み合わせるものである場合、2種以上の製剤の剤型は、同一であっても、それぞれ異なるものであってもよい。別々に製剤化された製剤の剤型の具体的な組合せとしては、例えば、下記の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

（1）分岐鎖アミノ酸を含有する顆粒とグリシンを含有する顆粒との組合せ

（2）分岐鎖アミノ酸を含有する顆粒とグリシンを含有する細粒との組合せ

（3）分岐鎖アミノ酸を含有する細粒とグリシンを含有する顆粒との組合せ

（4）分岐鎖アミノ酸を含有する細粒とグリシンを含有する細粒との組合せ

[0035] 本発明の経口製剤が別々に製剤化された2種以上の製剤を組み合わせるものである場合、かかる2種以上の製剤を組み合わせる方法としては、2種以上の製剤を略均一に混合せしめ得る方法であれば特に制限されないが、例えば、一般的な容器回転型混合機（例、V型、二重円錐型、回転揺動型等）、容器固定型混合機（例、リボン型、円錐スクルー型等）、気流攪拌型混合機等の混合機を用いた方法が挙げられる。また、混合均一性に問題がある

場合であれば、分包機等により各々の製剤の規定量を定められた容器に投入し混合する方法等が挙げられる。

[0036] 本発明の製剤は、結合剤を含有してもよい。かかる結合剤としては、日本薬局方又は医薬品添加物規格等の規格を満たしているものが好ましく、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のセルロース誘導体：トウモロコシデンプン、コムギデンプン等のデンプン類：ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アクリル酸ポリマーなどの合成高分子類：寒天、キサンタンガム、アラビアゴム、ゼラチン等の天然高分子類等が挙げられる。また、その含有量は、通常の造粒が可能な範囲内であればよい。

[0037] 本発明の製剤は、矯味物質や矯臭物質を含有してもよい。かかる矯味物質としては、例えば、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルリチン酸ニアンモニウム、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸三ナトリウム、アセスルファムK、マンニトール、エリストール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、カカオ末等が挙げられ、矯臭物質としては、例えば、レモンフレーバーなどの各種フレーバーやメントール等が挙げられる。

[0038] 粉末製剤が顆粒である場合、その造粒法は、特に制限はなく、自体公知の造粒法が採用される。使用できる造粒機としては、例えば、高速混練造粒機、攪拌造粒機、押出し造粒機、流動層型造粒機、転動造粒機等が挙げられ、中でも、高速混練造粒機が好ましい。

[0039] 高速混練造粒機は、混練およびせん断を行う混練部材（アジテーター）とせん断および破碎を行う解砕部材（チョッパー）を備えており、両部材は公転速度と自転速度を独立に調節して駆動させることが可能であり、両部材が複合的に作用して、粉体と結合剤の練り込み、せん断および破碎が進行し、短時間で効率的に粉体の混練および造粒が可能な装置である。

攪拌造粒法とは、粉末に水又はバインダー液を、投入又は噴霧し、攪拌羽根の回転によりせん断・転動・圧密化を行い造粒する方法であり、縦型・横型の攪拌造粒機等が使用される。

押出し造粒法とは、可塑性を付与された粉末を、多数の穴のあいたスクリーンから押し出すことにより造粒する方法であり、押出し式造粒機、ディスクペレッター式造粒機、リングダイ式造粒機、バスケット式造粒機、オシレーティング式造粒機、シリンダー式造粒機等が使用される。

流動層造粒法とは、粉末を流動しながら水又はバインダー液を噴霧し、粉末を凝集させることにより行われる造粒法であり、流動層型造粒機、攪拌流動層型造粒機、転動流動層型造粒機、攪拌転動流動層型造粒機等が使用される。

転動造粒法とは、粉末を転がして造粒する方法のことであり、ドラム型造粒機、皿型造粒機、振動造粒機、円盤回転式造粒機等が使用される。

[0040] 本発明の経口製剤の1回の服用量は、分岐鎖アミノ酸として、通常、1500mg～5000mg、好ましくは、2500mg～4500mgであり、剤型が粉末製剤である場合は、粉末製剤として、通常、2～6gである。

[0041] 本発明において、「水に馴染み易くなる」とは、親水性に優れていることをいい、例えば、粉末等を水面上に撒布した場合に、攪拌・振盪などの操作をすることなく、該粉末の大部分が、直ちに、水面から落下することをいい、具体的には、下記にて説明する水落下試験にて測定した水落下時間が120秒未満、好ましくは、60秒未満であることをいう。なお、混入する際に、該粉末等が水に溶解又は懸濁することまで要するものではない。また、逆に「水に馴染まない」とは、例えば、粉末等を水面上に撒布した場合に、該粉末等が水面から落下することなく、一定時間経過後も水面上に浮き、水面上に粉が積もった状態であることをいい、具体的には、下記にて説明する水落下試験にて測定した水落下時間が120秒を超えることをいう。

[0042] 本発明の製剤は、分岐鎖アミノ酸及びグリシンを同時に含有する場合、水落下試験の水落下時間が120秒未満、好ましくは、60秒未満である。か

かる水落下時間が120秒以上であると、親水性が十分ではなく、水に馴染みにくいので、製剤を水と共に服用しても口腔内への残存粉末が多く、飲み心地が悪くなる。

[0043] 本発明における「水落下試験」とは、粉末製剤の水への馴染みやすさの指標となる「水落下時間」を測定する試験であり、具体的には、以下の方法による。

直径約4 cm、高さ約5 cmの30 mL容量ビーカーに、30 mLの常温の水を入れる。時間の測定を開始し、その5秒後から7秒後までに、2 gの粉末製剤を、5 cm～10 cmの高さから該ビーカーの水面に瞬時に落下させる。測定開始から水面上から積みあがった粉末製剤が水中に落下し、水面から積みあがっている粉末製剤の高さが2 mm以下になる時間を、水落下時間とする。

[0044] 本発明の経口製剤は、グリシンの口中存在下に分岐鎖アミノ酸を服用することを含む分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進方法に関する事項を記載した記載物とともに包装した商業パッケージとすることができる。また、分岐鎖アミノ酸含有経口製剤とグリシンとを組み合わせる製剤、食品又はサプリメントも、同様に、グリシンの口中存在下に分岐鎖アミノ酸を服用することを含む分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進方法に関する事項を記載した記載物とともに包装した商業パッケージとすることができる。

なお、本発明において、グリシンの口中存在下に分岐鎖アミノ酸を服用する方法としては、分岐鎖アミノ酸とグリシンとを口中に同時に存在せしめ得るものであれば特に制限されないが、例えば、本発明が、分岐鎖アミノ酸とグリシンとが別々に製剤化された2種以上の製剤を組み合わせるものである場合、2種以上の製剤を略均一に混合したものを服用する方法等が挙げられる。

実施例

[0045] 以下に実施例、及び比較例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例等によって限定されるものではない。

[0046] (分岐鎖アミノ酸含有粉末製剤の製造)

<実施例 1 及び 2、比較例 1～4>

予めバリン、ロイシン及びイソロイシンを、バリン：ロイシン：イソロイシン＝1：2：2の質量比で混合し、奈良式自由粉碎機を用いて粗粉碎した。粗粉碎した分岐鎖アミノ酸混合物の平均粒子径は、 $250\mu\text{m}$ であった。該分岐鎖アミノ酸混合物 800g に、下記表 1 記載の組成の副原料と水 112g とを加えて、高速混練造粒機（トリプルマスターTMG-5、株式会社品川工業所製）に投入し、公転 26rpm 、アジテーター自転 500rpm 、チョッパー自転 3914rpm で10分間造粒した。得られたウェットな造粒物を、流動層乾燥機（フローコーター FLO-1 フロイント産業株式会社製）を用いて、給気温度約 80°C で乾燥し、目開き $1700\mu\text{m}$ の篩により篩分して、大粒子を除去し目的とする粉末製剤をそれぞれ得た。なお、この手法で得た粉末製剤はすべて $150\mu\text{m}$ 以下の粒子の量が10重量%以下であった。

[0047] <実施例 3、比較例 5>

分岐鎖アミノ酸 800g に代えて、平均粒子径 $270\mu\text{m}$ のイソロイシン 800g を用いた以外は、実施例 1 と同様の操作を行い、目的とする粉末製剤をそれぞれ得た。なお、この手法で得た粉末製剤はすべて $150\mu\text{m}$ 以下の粒子の量が10重量%以下であった。

[0048] (水落下試験)

実施例 1～3、比較例 1～5において得られた粉末製剤について、それぞれ水落下時間を測定した。なお、かかる水落下時間の測定は、上述の水落下試験により行った。結果を下記表 1 に示す。評価については、水落下時間が、120秒未満であったものは「良」とし、120秒以上であったものは「不可」とした。また、表中の単位は、全て g とする。

[0049]

[表1]

		実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	実施例3	比較例5
分岐鎖 アミノ酸	BCAA	800	800	800	800	800	800	—	—
	イソロイシン	—	—	—	—	—	—	800	800
副原料	グリシン	40	80	—	80	80	—	80	—
	マンニトール	—	—	40	—	—	—	—	—
	クエン酸	42	42	42	—	—	42	42	42
	酒石酸	—	—	—	42	—	—	—	—
	リンゴ酸	—	—	—	—	42	—	—	—
	ポリビニルピロリドン サッカリンナトリウム	16 4	16 4	16 4	16 4	16 4	16 4	16 4	16 4
水落下時間		良	良	不可	不可	不可	不可	良	不可
粒子径	150 μ mの粒子	10重量%以下							

[0050] 表1の結果から明らかなように、分岐鎖アミノ酸にグリシン及びクエン酸を添加して造粒することにより、該分岐鎖アミノ酸含有粉末製剤は水に馴染みやすくなった（実施例1～3）。これに対し、グリシンを用いなかった場合（比較例4、5）や、グリシンに代えてグリシンと同等の溶解性を有する糖アルコール（マンニトール）を用いた場合（比較例1）は、その粉末製剤は水に馴染まなかった。また、グリシンを用いた粉末製剤であっても、クエン酸に代えて同量の酒石酸又はリンゴ酸を用いた場合（比較例2、3）には、その粉末製剤は水に馴染まなかった。

[0051] （官能試験）

5名の被験者により、表2記載の各サンプルの服用感、口溶け、水の必要性、味、後味について、5段階に評価し、該評価の平均を算出した。

[0052]

[表2]

評価 サンプル No	BCAA顆粒 (mg) BCAAとして 2000mg	BCAA (mg)	グリシン (mg)	有機酸			その他 (mg)
				クエン酸 (mg)	リンゴ酸 (mg)	酒石酸 (mg)	
A	2075		0				
B	2075		50				
C	2075		150				
D	2075		250				
E	2075		500				
F	2075		1000				
G	2075		1500				
H	2075		2000				
I	2075		150	10			
J	2075		150	20			
K	2075		150	30			
L	2075		250	10			
M	2075		250	20			
N	2075		250	30			
O	2075		150		10		
P	2075		150		30		
Q	2075		150			10	
R	2075		150			30	
S (実施例1)		2000	100	105			50
T (実施例2)		2000	200	105			50
U		2000	100				50
V		2000	200				50

[0053] サンプルA～Rとしては、別々に製剤化された分岐鎖アミノ酸を含有する顆粒とグリシン及び有機酸を含有する細粒とを、混合したものを使用した。該分岐鎖アミノ酸を含有する顆粒としては味の素株式会社製のリーバクト（商品名）（2075mg中、L-イソロイシン476mg、L-ロイシン952mg、L-バリン572mg含有）を使用し、混合はそれぞれ一包分ずつ規定量秤量したものをアルミスティックに投入し、投入口をヒートシールしたサンプルを1サンプルにつき1分程度手振りにて行った。

サンプルS及びTとしては、上記実施例1又は2において製造した粉末製剤を、サンプルU及びVとしては、クエン酸を加えなかった以外は上記実施例1又は2と同様に製造した粉末製剤を、それぞれ用いた。

[0054] 上記サンプルA、D、E、F、G、H、S、T、U及びVにおける、粒度が150 μ m以下の顆粒及び1400 μ m以上の顆粒のそれぞれ含有割合を、表3に示す。

粒度及び各粒度の顆粒の含有割合の測定は、日本薬局方記載の一般試験法

6. 03 「製剤の粒度の試験法」に従い、音波振動形式の粒度分布測定装置（ロボットシフターRPS-95C、セイシン企業社製）を用いて行った。

[0055] [表3]

評価 サンプル No	150 μ m以下 の顆粒割合 (重量%)	1400 μ m以上 の顆粒割合 (重量%)
A	0.0	1.5
D	2.4	0.0
E	4.3	0.0
F	7.5	0.2
G	10.6	0.0
H	12.3	0.3
S (実施例1)	0.0	0.4
T (実施例2)	0.4	0.2
U	0.0	0.4
V	0.8	0.0

[0056] 5段階評価の詳細は、下記の通りである。

<服用感、口溶け、味、後味>

−4：非常に悪い、−2：悪い、0：同じ、+2：良い、+4：非常によい

<水の必要性>

0：必要、+1：有るほうが良い、+2：どちらでも良い、+3：無くても良い、+4：必要ない

[0057] <嚥下所要時間>

被験者が各サンプルの全てを口中に含んでから、口中の全てのサンプルを飲み込むまでの所要時間を計測し、該所要時間の被験者5人の平均を算出して、嚥下所要時間とした。

[0058] 結果を、表4に示す。

[0059]

[表4]

評価 サンプル No	服用感	水の 必要性	口溶け	味	後味	嚥下所要 時間 (秒)
A	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
B	0.2	0.4	0.4	0.0	0.2	42.6
C	-0.4	0.4	0.2	-0.2	-0.8	31.0
D	1.0	0.4	0.8	1.0	0.6	29.8
E	1.2	0.6	1.2	1.6	0.8	24.2
F	1.6	0.8	1.2	1.0	1.0	23.6
G	1.4	0.8	1.4	1.4	0.6	21.6
H	1.4	0.8	1.0	1.2	0.4	23.6
I	0.0	0.8	-0.4	0.4	-0.2	24.6
J	0.8	0.8	0.2	0.8	0.2	19.8
K	0.6	0.8	0.0	0.4	0.6	26.4
L	0.4	0.8	0.0	0.8	0.2	25.0
M	-0.2	0.6	0.2	-0.4	-0.4	20.6
N	-0.6	0.6	-0.6	-0.6	-0.4	24.4
O	0.6	0.8	0.6	1.2	0.4	24.2
P	0.2	1.0	0.6	-0.6	-0.4	24.0
Q	0.0	0.8	0.2	0.0	0.0	23.6
R	0.4	1.0	0.2	-0.2	-0.6	21.4
S (実施例1)	0.2	1.0	1.8	-0.6	0.4	22.2
T (実施例2)	1.4	1.4	2.4	1.0	1.2	20.2
U	0.0	0.6	-0.4	-0.4	-0.2	29.0
V	-0.4	0.6	-0.2	-0.6	-1.2	27.0

[0060] 表4の結果から明らかとなり、分岐鎖アミノ酸とグリシンとを組み合わせたサンプルB～Hは、分岐鎖アミノ酸のみを含有するサンプルAと比較して、服用感が改善し、また、嚥下時の水の必要性についても改善した。特に、グリシンの量が250mg以上、即ち、分岐鎖アミノ酸の量に対して12.5重量%以上であるサンプルD～Hは、服用感、水の必要性のみならず、口溶け、味及び後味についても著しく改善した。グリシンと併せて有機酸を組み合わせたサンプルI～Rでは、グリシンのみを組み合わせたC及びDと比べ、服用感及び水の必要性が改善し、更に、嚥下所要時間が短縮した。なお、有機酸を組み合わせたサンプルの一部では、服用感の改善が確認できなかったが、その原因としては、有機酸由来の酸味、分岐鎖アミノ酸由来の苦味及びグリシン由来の甘味のバランスによって、味や後味が低下したこと等が考えられる。分岐鎖アミノ酸、グリシン及びクエン酸を同時に含有する単一の製剤としたサンプルS及びTは、服用感、水の必要性が改善し、また、

嚥下所要時間も短縮した。該サンプルS及びTは、上述の水落下試験の結果に示されたとおり、水に対する親和性が改善され、水に馴染みやすくなったものであり、従って、これらの結果から、水に対する親和性の改善が実際に服用感の改善につながることを、示唆された。

産業上の利用可能性

- [0061] 本発明の経口製剤は、水無しで服用する場合であっても、服用感が良好であり、嚥下に要する時間が短いので、非常に服用し易い。
- [0062] 本発明は、日本で出願された特願2008-231296を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

符号の説明

- [0063]
- 1 乾燥状態の分岐鎖アミノ酸含有顆粒
 - 2 少し濡れた分岐鎖アミノ酸含有顆粒
 - 3 湿潤状態の分岐鎖アミノ酸含有顆粒
 - 4 乾燥状態のグリシン粉末
 - 5 少し濡れたグリシン粉末
 - 6 湿潤状態のグリシン粉末

請求の範囲

- [請求項1] 分岐鎖アミノ酸及びグリシンを組み合わせるなる経口製剤であって、下記態様（１）又は態様（２）を満たす経口製剤。
- 態様（１）：分岐鎖アミノ酸及びグリシン以外のアミノ酸を含有しない、経口製剤。
- 態様（２）：バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合（質量比）が、バリン／ロイシン／イソロイシン＝１．０～１．３／１．９～２．２／１．０である、経口製剤。
- [請求項2] 態様（１）において、分岐鎖アミノ酸が、バリン、ロイシン及びイソロイシンからなる群より選ばれる少なくとも１種である、請求項１記載の経口製剤。
- [請求項3] バリン、ロイシン、イソロイシンの配合割合（質量比）が、バリン／ロイシン／イソロイシン＝１．１～１．３／１．９～２．２／１．０である、請求項１又は２記載の経口製剤。
- [請求項4] グリシンの量が、分岐鎖アミノ酸の量の２．５重量％以上である、請求項１～３のいずれか１項に記載の経口製剤。
- [請求項5] 有機酸を含有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の経口製剤。
- [請求項6] 有機酸が、クエン酸、リンゴ酸及び酒石酸からなる群より選ばれる少なくとも１種である、請求項５記載の経口製剤。
- [請求項7] 有機酸が、クエン酸である、請求項６記載の経口製剤。
- [請求項8] 分岐鎖アミノ酸、グリシン及び有機酸を、同時に含有する単一の製剤である、請求項５～７のいずれか１項に記載の経口製剤。
- [請求項9] 剤型が、粉末製剤である、請求項１～８のいずれか１項に記載の経口製剤。
- [請求項10] グリシンの量及びクエン酸の量の合計が、分岐鎖アミノ酸の量の５重量％以上である、請求項７～９のいずれか１項に記載の経口製剤。
- [請求項11] グリシンの量及びクエン酸の量の合計が、分岐鎖アミノ酸の量の１

0重量%以上である、請求項7～10記載のいずれか1項に記載の経口製剤。

[請求項12] 1回の服用量が、2g以上である、請求項1～11のいずれか1項に記載の経口製剤。

[請求項13] 水落下試験の水落下時間が、120秒未満の粉末製剤である、請求項7～12のいずれか1項に記載の経口製剤。

[請求項14] 粒度が $1700\mu\text{m}$ 以上である粉末の量が1重量%以下であり、かつ、粒度が $150\mu\text{m}$ 以下の粉末の量が15重量%以下の粉末製剤である、請求項1～13のいずれか1項に記載の経口製剤。

[請求項15] 粒度が $150\mu\text{m}$ 以下の粉末の量が10重量%以下の粉末製剤である、請求項14記載の経口製剤。

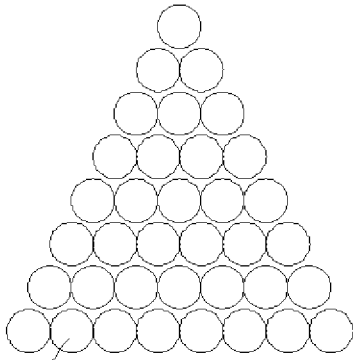
[請求項16] 分岐鎖アミノ酸とグリシンとクエン酸とを組み合わせる、分岐鎖アミノ酸含有粉末製剤を水に馴染みやすくする方法。

[請求項17] グリシンを組み合わせる、分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進剤。

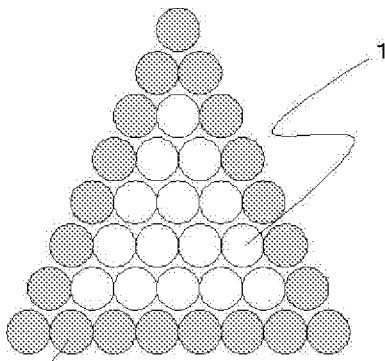
[請求項18] グリシンの口中存在下に分岐鎖アミノ酸を服用することを含む、分岐鎖アミノ酸含有経口製剤の嚥下促進方法。

[請求項19] 分岐鎖アミノ酸とグリシンとを組み合わせる経口製剤を、請求項18記載の方法に関する事項を記載した記載物とともに包装した商業的パッケージ。

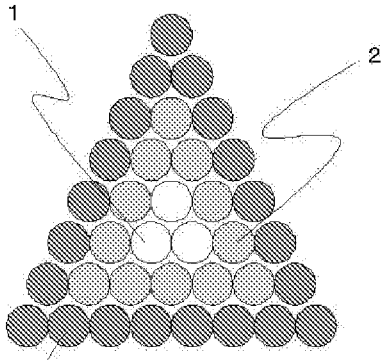
[図1A]



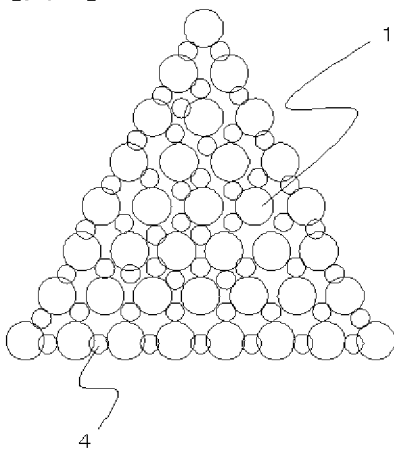
[図1B]



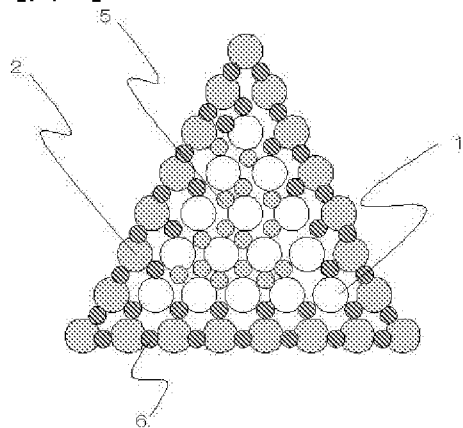
[図1C]



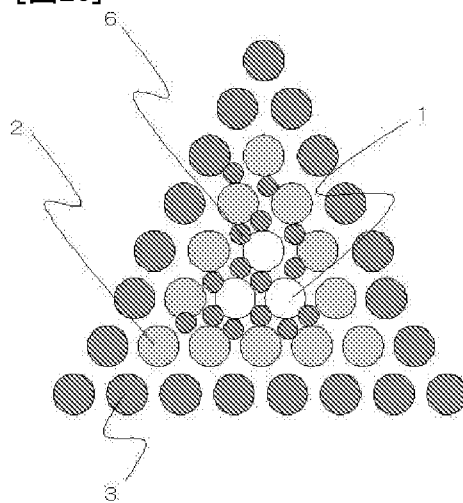
[図2A]



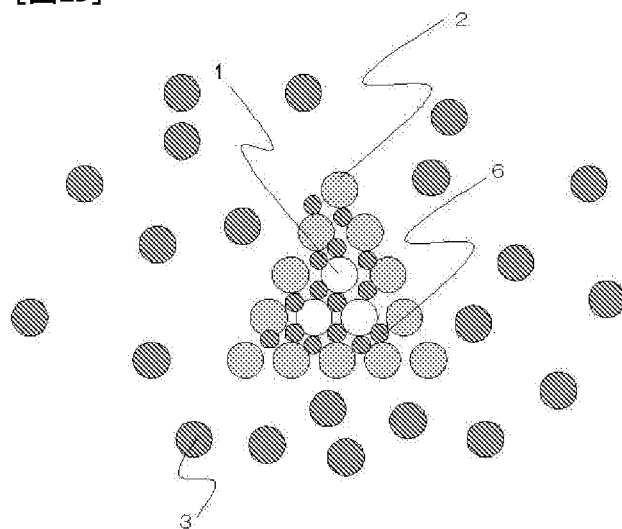
[図2B]



[図2C]



[図2D]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/198(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/198, A61K9/14, A61K47/12, A61K47/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 1-285157 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 16 November 1989 (16.11.1989), entire text; claims; page 2, upper left column, the last line to lower left column, line 14; preparation examples 2, 5 (Family: none)	1-17, 19
X	JP 7-118150 A (Yoshiaki AKIYAMA), 09 May 1995 (09.05.1995), entire text; claims; paragraphs [0014] to [0017]; example 1, solutions no.2, 3; example 2, solutions no.8, 9 (Family: none)	1-17, 19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 2009 (25.11.09)Date of mailing of the international search report
08 December, 2009 (08.12.09)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065765

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 7-25838 A (Yotsuba Co., Ltd.), 27 January 1995 (27.01.1995), entire text; claim 2; paragraphs [0012] to [0014]; example 2, solutions no.8 to 10; example 5, solutions no.25 to 27; example 6 (Family: none)	1-17,19
A	Edited by Japan Pharmaceutical Excipients Council, Iyakuhin Tenkabutsu Jiten 2007 (1st print) (25 July 2007 (25.07.2007)), Yakuji Nippo Ltd., pages 79 to 80, the item of 'Kuensan Suiwabutsu', page 82, the item of 'Glycine', page 135, the item of 'Shusekisan', pages 330 to 331, the item of 'DL-Ringoson'	1-17,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065765

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 18 includes the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and for diagnosis of the same and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not
(Continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065765

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/198 (2006.01)i, A61K9/14 (2006.01)i, A61K47/12 (2006.01)i, A61K47/18 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/198, A61K9/14, A61K47/12, A61K47/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 1-285157 A (株式会社三和化学研究所) 1989.11.16 文献全体; 特許請求の範囲、P.2 左上欄最下行-左下欄第 14 行、製造例 2,5 (ファミリーなし)	1-17, 19
X	JP 7-118150 A (秋山義亮) 1995.05.09 文献全体; 特許請求の範囲、【0014】-【0017】、実施例 1 溶液 NO.2,3、実施例 2 溶液 NO.8,9 (ファミリーなし)	1-17, 19

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 5 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 8 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

4 C

8 8 2 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 7-25838 A (四ツ葉油化学株式会社) 1995.01.27 文献全体 ; 請求項 2、 【0012】－【0014】、実施例 2 溶液 NO.8-10、実施例 5 溶液 NO.25-27、実施例 6 (ファミリーなし)	1-17, 19
A	日本医薬品添加剤協会編 医薬品添加物事典 2007 (第 1 刷) (2007.07.25) (株) 薬事日報社 P.79-80 「クエン酸水和物」の項、P.82 「グリシン」の項、 P.135 「酒石酸」の項、P.330-331 「DL-リンゴ酸」の項	1-17, 19

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 8 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法及び人体又は動物の体の診断方法」を包含するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。