

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6929939号
(P6929939)

(45) 発行日 令和3年9月1日(2021.9.1)

(24) 登録日 令和3年8月13日(2021.8.13)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/19	(2006.01)
A 61 K 9/48	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 47/18	(2006.01)
A 61 K 47/24	(2006.01)
A 61 K	31/19
A 61 K	9/48
A 61 K	9/08
A 61 K	47/18
A 61 K	47/24

請求項の数 19 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-514190 (P2019-514190)
(86) (22) 出願日	平成29年5月25日 (2017.5.25)
(65) 公表番号	特表2019-517576 (P2019-517576A)
(43) 公表日	令和1年6月24日 (2019.6.24)
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/034551
(87) 國際公開番号	W02017/205673
(87) 國際公開日	平成29年11月30日 (2017.11.30)
審査請求日	令和2年4月21日 (2020.4.21)
(31) 優先権主張番号	62/341,464
(32) 優先日	平成28年5月25日 (2016.5.25)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	518416355 ティーエスアイ・グループ・リミテッド アメリカ合衆国モンタナ州59802, ミズーラ, ウエスト・メイン・ストリート 135, スウェート・ビー
(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 勲
(74) 代理人	100120112 弁理士 中西 基晴
(74) 代理人	100133765 弁理士 中田 尚志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ソフトゲルカプセルにおけるベーターヒドロキシイソ吉草酸製剤の安定化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a . カプセルシェル、及び
 b . 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸、及び、コリン塩、ベタイン、ホスファチジルコリン、アルファ - グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン 5' - 三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの賦形剤を含む液体製剤、を含み、保存安定性を有するソフトゲルカプセル。

【請求項 2】

前記カプセルシェルが、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つのシェル材料を含む、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。 10

【請求項 3】

前記カプセルシェルが、ゼラチンを含まない、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 4】

前記液体製剤が、約 40 重量 % ~ 約 80 重量 % の 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸を含む、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 5】

前記液体製剤が、約 10 重量 % ~ 約 60 重量 % の賦形剤を含む、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 6】

前記液体製剤が、さらに、水を含む、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 7】

前記液体製剤が、約 0.1 重量% ~ 約 5 重量% の水を含む、請求項 6 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 8】

前記ソフトゲルカプセルが、少なくとも 6 ヶ月間の保存安定性を有する、請求項 1 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 9】

a . カプセルシェル、及び

b . 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸及び無水ベタインを含む液体製剤、

10

を含み、保存安定性を有するソフトゲルカプセル。

【請求項 10】

前記カプセルシェルが、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 9 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 11】

前記カプセルシェルが、動物由来の組成物を含まない、請求項 10 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 12】

前記液体製剤が、約 5.0 重量% ~ 約 8.5 重量% の3 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸を含む、請求項 9 に記載のソフトゲルカプセル。

20

【請求項 13】

前記液体製剤が、約 1.0 重量% ~ 約 2.5 重量% の無水ベタインを含む、請求項 9 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 14】

コリン塩、ホスファチジルコリン、アルファ - グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン 5' - 三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの賦形剤をさらに含む、請求項 13 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つの賦形剤の濃度が、約 5 重量% ~ 約 2.0 重量% である、請求項 14 に記載のソフトゲルカプセル。

30

【請求項 16】

前記液体製剤が、さらに、水を含む、請求項 9 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 17】

前記水の濃度が、約 0.1 重量% ~ 約 7 重量% である、請求項 16 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 18】

前記ソフトゲルカプセルが、少なくとも 6 ヶ月間までの保存安定性を有する、請求項 9 に記載のソフトゲルカプセル。

【請求項 19】

a . 植物由来のカプセルシェルを提供する工程、

b . 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸、及び、コリン塩、ベタイン、ホスファチジルコリン、アルファ - グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン 5' - 三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの賦形剤を含む液体製剤を混合する工程であって、前記 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル酪酸及び前記少なくとも 1 つの賦形剤は、攪拌器を用いて、インラインミキサーを用いて、又はジェット混合によって混合される、工程、及び

c . 前記液体製剤を前記カプセルシェル中に組み込む工程、

を含む、ソフトゲルカプセルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

40

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年5月25日に出願された「Stabilization of Beta-Hydroxyisovaleric Acid Formulations In Soft Gel Capsules」と題する米国仮特許出願第62/341,464号の優先権を主張するものであり、それを、その全内容について参照により本明細書に援用するものである。

【0002】

技術分野

本開示は、カプセルシェル及びHMB-FAと少なくとも1つの賦形剤との液体製剤を備えたソフトゲルカプセルのための組成物、並びに関連する製造方法に関する。 10

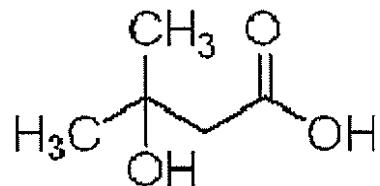
【背景技術】

【0003】

本明細書において交換可能に「HMB-FA」とも称される遊離酸の形態のベータ-ヒドロキシイソ吉草酸は、3-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、-ヒドロキシ--メチル酪酸、3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート、-ヒドロキシ--メチルブチレート、-ヒドロキシ--メチルブチレート、3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸、及び-ヒドロキシ--メチルブタン酸としても本技術分野で知られている。以下：

【0004】

【化1】



【0005】

に示されるその分子は、 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$ の構造式を有する。

HMBは、窒素保持及びタンパク質節約を改善すること、除脂肪体重を改善すること、筋肉機能及び/又は筋肉能力を改善すること、ストレス又は損傷を受けた筋肉の筋肉損傷を低減すること、筋肉がストレス又は損傷を受けた後の炎症反応を低減すること、ストレス又は損傷後の身体の免疫反応を改善すること、疾患に伴う消耗（癌、慢性肺疾患、加齢、慢性腎疾患、長期間の入院、又はAIDSに伴う消耗など）を治療すること、高密度リポタンパク質（HDL）に対する低密度リポタンパク質（LDL）などの脂質プロファイルを改善すること、並びに人の情動状態を改善することが知られている。 30

【0006】

現在、HMB-FAは、ゲルカプセル中にその純液体の形態で組み込まれたソフトゲルカプセルとして投与されている。しかし、HMB-FAの吸湿特性により、ゲルカプセルの製造、乾燥、及び保存の過程で、カプセルシェルから、又はカプセルシェルを通しての水分の移動が引き起こされる。ゼラチン、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの混合物及び可塑剤を含む多くのカプセルシェル材料は、ソフトゲルカプセルが完全性及び安定性を維持する限界含水率を有することから、この水分の移動は、ゲルカプセルの劣化をもたらす。水分の移動により、カプセルシェル及び充填物の両方の含水率が変化し、このことは、水分がカプセルシェルから充填物へ移動するに従って、クラック及び破損を引き起こすか、又は環境水分がゲルカプセル中に移動するに従って、カプセルシェルの軟化を引き起こす。 40

【発明の概要】

【0007】

HMB-FAの高い吸湿性に起因する課題を克服することのできるゲルカプセル充填組成物が、本技術分野において求められている。HMB-FA及び少なくとも1つの賦形剤

10

20

30

40

50

の開示されるソフトゲルカプセル充填組成物は、驚くべきことに、及び予想外なことに、H M B - F A の高い吸湿性に起因する安定性の課題を解決することが見出された。

【 0 0 0 8 】

本明細書において、カプセルシェル及びベータ - ヒドロキシイソ吉草酸と少なくとも 1 つの賦形剤との液体製剤を備えたソフトゲルカプセルのための組成物、並びに関連する製造方法に関する様々な実施形態が記載される。

【 0 0 0 9 】

特定の態様では、賦形剤は、コリン塩、ベタイン、ホスファチジルコリン、アルファ - グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン 5' - 三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される。さらなる態様では、カプセルシェルは、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つのシェル材料を含む。

【 0 0 1 0 】

さらなる態様では、液体製剤は、約 40 重量 % ~ 約 80 重量 % のベータ - ヒドロキシイソ吉草酸を含む。なおさらなる態様では、液体製剤は、約 10 重量 % ~ 約 60 重量 % の賦形剤を含む。

【 0 0 1 1 】

特定のさらなる態様によると、液体製剤は、さらに、水を含む。例示的な態様では、液体製剤は、約 0.1 重量 % ~ 約 7 重量 % の水を含む。

さらに、本明細書において、カプセルシェル；並びにベータ - ヒドロキシイソ吉草酸及び無水ベタインを含む液体製剤を備えたソフトゲルカプセルが開示され、このソフトゲルカプセルは、保存安定性を有する。特定の態様では、カプセルシェルは、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つを含む植物系組成物を含む。さらなる態様では、カプセルシェルは、動物由来の組成物を実質的に含まない。特定のさらなる態様では、液体製剤は、約 50 重量 % ~ 約 85 重量 % のベータ - ヒドロキシイソ吉草酸を含む。なおさらなる態様では、液体製剤は、約 10 重量 % ~ 約 25 重量 % の無水ベタインを含む。

【 0 0 1 2 】

特定のさらなる実施形態によると、ソフトゲルは、さらに、コリン塩、ホスファチジルコリン、アルファ - グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン 5' - 三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの追加の賦形剤を含む。例示的な実施形態では、少なくとも 1 つの追加の賦形剤は、約 5 重量 % ~ 約 20 重量 % である。

【 0 0 1 3 】

特定のさらなる態様では、液体製剤は、さらに、水を含む。例示的な態様では、水の濃度は、約 0.1 重量 % ~ 約 7 重量 % である。

本明細書において、植物由来のカプセルシェルを提供する工程；ベータ - ヒドロキシイソ吉草酸及び少なくとも 1 つの賦形剤を含む液体製剤を混合する工程であって、ベータ - ヒドロキシイソ吉草酸及び少なくとも 1 つの賦形剤は、攪拌器を用いて、インラインミキサーを用いて、又はジェット混合によって混合される、工程；並びに液体製剤をカプセルシェル中に組み込む工程、を含むソフトゲルカプセルの製造方法がさらに開示される。

【 0 0 1 4 】

複数の実施形態が開示されるが、当業者であれば、開示される装置、システム、及び方法の例示的な実施形態を示し、記載する以下の詳細な記述から、本開示のさらに他の実施形態が明らかとなるであろう。認識されるように、開示される装置、システム、及び方法は、すべて本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な明白な態様における改変が可能である。したがって、図面及び詳細な記述は、限定的ではなく、例示的な性質のものとして見なされるべきである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5 】

本開示は、好ましい実施形態を参照して記載されるが、当業者であれば、開示される本

10

20

30

40

50

発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細事項が改変されてもよいことは認識される。

【0016】

本明細書における本発明の記述に用いられる専門用語は、単に特定の実施形態を記載するだけの目的であり、本発明を限定することを意図するものではない。本発明及び添付の請求項の記述に用いられる場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は、そうでないことが文脈から明らかに示されていない限り、複数形も含むことを意図している。特に定めのない限り、本明細書で用いられるすべての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

10

【0017】

本明細書において、範囲は、「約」1つの特定の値から、及び/又は「約」別の特定の値までとして表され得る。そのような範囲が表される場合、さらなる態様は、その1つの特定の値から、及び/又は他の特定の値までを含む。同様に、値が、先行詞「約」を用いることによって近似値として表される場合、その特定の値がさらなる態様を形成することは理解される。さらに、各範囲の終点が、他方の終点に関連しても、他方の終点と独立しても、有意であることは理解される。また、本明細書において多くの値が開示されること、及び各値が、その値自体に加えて、「約」その特定の値、としても本明細書において開示されることも理解される。例えば、値「10」が開示される場合、「約10」も開示される。また、2つの特定の単位間の各単位も開示されることも理解される。例えば、10及び15が開示される場合、11、12、13、及び14も開示される。

20

【0018】

「有効用量」又は「有効量」の用語は、必要な投与量で、及び必要な時間で所望される結果を実現するのに有効である量を意味する。

成分の重量パーセント(重量%)とは、そうでないことが具体的に示されていない限り、その成分が含まれている製剤又は組成物の総重量に基づいている。

【0019】

本明細書で用いられる場合、「保存安定性を有する」の用語は、HMB-Faの実質的な分解及びカプセルの物理的特性の実質的な劣化を起こすことなく、室温で(例:約20～約25)長期間にわたって(例:3か月以上)保存することができることを意味する。

30

【0020】

本開示は、カプセルシェル及びHMB-Faと少なくとも1つの賦形剤との液体製剤を備えたソフトゲルカプセルの組成物、並びに関連する製造方法に関し、このソフトゲルカプセルは、現在市販されている製品と比較して、保存安定性がプラスに向上されている。

【0021】

特定の態様では、開示されるソフトゲルカプセルは、カプセルシェル及びHMB-Faと少なくとも1つの賦形剤との液体製剤を備え、このソフトゲルカプセルは、保存安定性を有する。特定の態様では、賦形剤は、コリン塩、ベタイン、ホスファチジルコリン、アルファ-グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン5'-三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される。さらなる態様では、賦形剤は、ベタインである。さらなる態様では、賦形剤は、L-カルニチンである。

40

【0022】

特定の態様によると、カプセルシェルは、植物由来物質を含む。例示的な実施形態では、植物由来物質は、ポリサッカリドである。さらなる態様では、カプセルシェルは、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの組み合わせから選択される。なおさらなる態様では、カプセルシェルは、実質的にゼラチンを含まない。なおさらなる態様では、カプセルシェルは、実質的に動物由来品を含まない。

【0023】

特定の態様では、開示されるソフトゲルカプセルは、約40重量%～約80重量%のH

50

M B - F A を含む液体製剤を備える。なおさらなる態様によると、ソフトゲルは、約 50 重量% ~ 約 80 重量% の H M B - F A を含む

特定の例示的な実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 60 重量% の賦形剤を含む。特定の別の選択肢としての実施形態によると、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 50 重量% の賦形剤を含む。なおさらなる実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 40 重量% の賦形剤を含む。なおさらなる実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 30 重量% の賦形剤を含む。なおさらなる実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 20 重量% の賦形剤を含む。特定の実施形態によると、液体製剤は、約 18% の賦形剤を含む。

【 0 0 2 4 】

特定の態様によると、液体製剤は、さらに、水を含む。例示的な実施形態では、液体製剤は、約 0.1 重量% ~ 約 7 重量% の水を含む。 10

特定の態様では、ソフトゲルカプセルは、少なくとも 3 ヶ月間の保存安定性を有する。さらなる態様では、ソフトゲルカプセルは、少なくとも 6 ヶ月間の保存安定性を有する。なおさらなる態様では、ソフトゲルカプセルは、少なくとも約 2 年間の保存安定性を有する。

【 0 0 2 5 】

さらに、本明細書において、カプセルシェル；並びにベータ - ヒドロキシイソ吉草酸及び無水ベタインを含む液体製剤を備えたソフトゲルカプセルが開示され、このソフトゲルカプセルは、保存安定性を有する。特定の態様では、カプセルシェルは、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つを含む。特定の例示的な態様では、カプセルシェルは、動物由来の組成物を実質的に含まない。 20

【 0 0 2 6 】

例示的な実施形態によると、液体製剤は、約 50 重量% ~ 約 85 重量% の H M B - F A 、及び約 15 重量% ~ 約 25 重量% の無水ベタインを含む。特定の例示的な実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 60 重量% の無水ベタインを含む。特定の別の選択肢としての実施形態によると、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 50 重量% の無水ベタインを含む。なおさらなる実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 40 重量% の無水ベタインを含む。なおさらなる実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 30 重量% の無水ベタインを含む。なおさらなる実施形態では、液体製剤は、約 10 重量% ~ 約 20 重量% の無水ベタインを含む。特定の実施形態によると、液体製剤は、約 18 重量% の無水ベタインを含む。 30

【 0 0 2 7 】

さらなる例示的な実施形態によると、カプセルは、さらに、少なくとも 1 つの追加の賦形剤を含む。これらの例示的な実施形態の特定の態様では、少なくとも 1 つの追加の賦形剤は、コリン塩、ホスファチジルコリン、アルファ - グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン 5' - 三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される。特定の態様では、少なくとも 1 つの追加の賦形剤は、約 5 重量% ~ 約 20 重量% の量で存在する。

【 0 0 2 8 】

特定のさらなる実施形態によると、ソフトゲルカプセル中に含有される液体製剤は、さらに、水を含む。特定の態様では、水は、液体製剤の約 0.1 重量% ~ 約 7 重量% の量で存在する。特定の態様では、水は、精製水である。 40

【 0 0 2 9 】

好みしい実施形態では、ソフトゲルカプセル組成物の液体製剤は、有効量の H M B - F A 、及びカプセルシェルの保存安定性評価及び完全性にプラスの影響を与えるための賦形剤を含有する。特定の実施形態では、液体製剤は、少なくとも 40 重量% のベータ - ヒドロキシイソ吉草酸及び少なくとも 20 重量% の賦形剤を含む。

【 0 0 3 0 】

特定の実施形態によると、開示されるソフトゲルカプセルは、対象に投与された場合に筋肉の成長を促進するのに有効である量の H M B - F A を含有する。さらなる実施形態に 50

よると、開示されるソフトゲルカプセルは、損傷後の筋肉の治癒を高めるのに有効である量のHMB-Faを含有する。なおさらなる実施形態によると、開示されるソフトゲルカプセルは、癌又はHIV/AIDSの患者が罹患するものなどの悪液質を防止するのに有効である量のHMB-Faを含有する。なおさらなる実施形態では、開示されるソフトゲルカプセルは、サルコペニアを防止するのに有効である量のHMB-Faを含有する。特定の実施形態によると、開示されるソフトゲルカプセルは、約200mg/カプセル～約1000mg/カプセルのHMB-Faを含有する。なおさらなる実施形態では、開示されるソフトゲルカプセルは、約500mg/カプセルのHMB-Faを含有する。

【0031】

さらに、本明細書において、カプセルシェルを提供する工程、HMB-Fa及び少なくとも1つの賦形剤を含む液体製剤を混合する工程、並びに液体製剤をカプセルシェル中に組み込む工程を含む、ソフトゲルカプセルの製造方法が開示される。

10

【0032】

特定の態様によると、液体製剤の成分は、攪拌器を用いて、インラインミキサーを用いて、又はジェット混合によって混合される。特定のさらなる態様では、液体製剤は、プレートプロセス、ロータリーダイプロセス、往復ダイプロセス(*reciprocating die process*)、又はアコゲルマシンプロセス(*accogel machine process*)を用いてカプセルシェル中に組み込まれる。さらなる態様によると、混合は、バッチプロセスによって行われる。特定の別の選択肢としての実施形態では、混合は、連続プロセスによって実現される。

【0033】

20

開示される方法の特定の実施形態では、カプセルシェルは、ゼラチン、カラゲナン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、又はこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含む。さらなる実施形態では、カプセルシェルは、さらに、グリセロール、ソルビトール、キシリトール、ソルビトール、ポリグリセロールが挙げられるがこれらに限定されない可塑剤を含む。当業者であれば、カプセルシェル製剤に他の材料が用いられてもよいことは理解されるであろう。

【0034】

特定の実施形態では、賦形剤は、コリン塩、ベタイン、ホスファチジルコリン、アルファ-グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン5'-三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される。さらなる実施形態では、少なくとも1つの賦形剤は、無水ベタインである。特定の例示的な実施形態では、1つ以上の追加の賦形剤が存在し、コリン塩、ホスファチジルコリン、アルファ-グリセロホスホコリン、カルニチン、アデノシン5'-三リン酸、又はこれらの組み合わせから選択される。

30

【0035】

様々な実施形態では、液体製剤は、高速せん断ミキサーが挙げられるがこれに限定されない攪拌器、ジェット混合、又はインラインミキサーを用いて混合されてよい。混合は、バッチプロセス又は連続プロセスで完了されてよい。さらなる実施形態では、液体製剤は、プレートプロセス、ロータリーダイプロセス、往復ダイプロセス、アコゲルマシンプロセス、又は他のいずれかの類似のプロセスを用いることによってソフトゲルカプセル中に組み込まれてよい。

40

【0036】

上記で開示される様々な実施形態によって、ソフトゲルカプセルの保存安定性の予想外で驚くべきプラスの向上が得られた。したがって、開示される本発明は、本技術分野におけるHMB-Fa送達のための保存安定性ソフトゲルカプセルに対する必要性に対処するものである。

【0037】

本発明の上記の及び他の態様について、ここで、本明細書で述べる他の実施形態に関連してより詳細に記載する。本発明が、異なる形態で具体化され得るものであり、本明細書で示される実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではないことは理解されたい。そうではなく、これらの実施形態は、本開示を充分かつ完全とし、本発明の範囲が当業

50

者に充分に伝えられるように提供されるものである。

【0038】

実施例

以下の例は、本明細書で請求される化合物、組成物、物品、デバイス、及び/又は方法を作製し、評価する方法についての完全な開示及び記述を当業者に提供するように示されるものであり、本発明の単なる代表例であることを意図しており、本発明者らが本発明者らの発明として見なすものの範囲を限定することを意図するものではない。しかし、当業者であれば、本開示に照らして、開示される具体的な実施形態に多くの変更が成され得るものであり、それでも、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、同じ又は類似の結果が得られることは理解されたい。

10

【0039】

数値（例：量、温度など）について正確性が確保されるように努めたが、ある程度の誤差及び偏差は考慮されたい。特に断りのない限り、部は、重量部であり、温度は、の単位であるか、又は周囲温度であり、圧力は、大気圧又は大気圧近辺である。

【0040】

例 1

充填製剤のブレンド又は混合手順。表1に概略的に示した製剤を、高せん断ミキサーを用いることによって液体ベータ-ヒドロキシイソ吉草酸と混合した。表1の重量パーセントは、液体ベータ-ヒドロキシイソ吉草酸中の残りの量を意味し、例えば、無水ベタインを20重量%の濃度で用いた場合、ベータ-ヒドロキシイソ吉草酸は、80重量%の濃度で用いた。

20

【0041】

【表1】

表1. 例示的な製剤

賦形剤	重量パーセント [%]
無水ベタイン	20
無水ベタイン	25
塩化コリン	43
L-カルニチン	47
L-カルニチン	25
アルファーグリセロホスホコリン	25
アルファーグリセロホスホコリン	20
アルファーグリセロホスホコリン	58
無水ベタイン+塩化コリン	10+10
無水ベタイン+L-カルニチン	10+10
ホスファチジルコリン	25
アデノシン5'-三リン酸	34

30

【0042】

結果：HMB-F A プラス賦形剤の製剤の残留含水率は、5%を決して超えなかった。

例 2

ポリサッカリド系カプセルシェルを、例1からの様々な充填製剤と組み合わせて用いて、カプセル化試験を行った。市販のゼラチンを含まないカプセルシェルを用いた。ゼラチンを含まないソフトゲルカプセルを、市販のロータリーダイカプセル化プロセスを用いて作製した。

40

【0043】

例 3

保存安定性試験：例2からのソフトゲルカプセルに例1からの液体製剤を組込んだ後、保存安定性試験を行った。そのような物理的安定性試験のための試験条件は、室温での開放容器中であった。ソフトゲルカプセルを、柔軟性、粘着性、膨潤性、脆弱性、破損、及び漏れなどの効果について定期的に観察した。製造したすべてのソフトカプセルの完全性

50

を、90日間にわたって調べた。結果は、全体として見ると、市販のゼラチン系カプセルで作製したゲルカプセルと比較して、ポリサッカリド系カプセルで作製したゲルカプセルの方が保存安定性に優れていることを示した。

【0044】

例4

植物系（ポリサッカリド）ソフトゲルが長期的保存安定性を維持する能力を試験するために、促進安定性試験を行った。以下の表2に示されるように、植物系ポリサッカリドソフトゲルは、促進安定性試験において、高度な安定性を維持した。

【0045】

【表2】

10

表2. 促進安定性試験

試験期間	外観の変化	接着性のレベル (カプセル同士)	漏れ
1ヶ月	明らかな変化なし	非常に僅か	なし
2ヶ月	明らかな変化なし	僅か	なし
3ヶ月	明らかな変化なし	顕著	なし

【0046】

例5

促進安定性試験：本発明の開示される組成物の品質及び純度が、温度及び湿度の環境因子の影響下で経時でどのように変動するかを評価するために、促進安定性試験を行った。試験は、I C H 発行の新原薬及び新製剤の安定性試験、及びN S F による栄養補助食品の安定性試験ガイドライン、NSF Stability Testing Working Group, Stability testing guideline of dietary supplements, January 2011、に記載のガイドラインに従って行った。簡潔に述べると、サンプルは、本明細書で開示される方法に従って作製し、約475～525mg / カプセルのH M B - F A 含有量を有していた。ゲルカプセル組成は、H M B - F A 75重量%、無水ベタイン 18重量%、及び精製水 7重量%であった。サンプルを、H D P E ボトル（サイズ：180個、300r n 1）に詰め、アルミニウム箔で蓋をした。サンプルを高温多湿（40±2；75% R H ± 5% R H）に曝露し、1、2、及び3か月で評価した。結果を表3に示す。

20

【0047】

【表3】

30

表3. 促進安定性試験後のH M B - F A 内容量

投入用量	H M B F A (m g / カプセル)	時間間隔（月）			
		0	1	2	3
510	510	519	494.4	484.8	491.8

【0048】

上記の結果は、H M B F A が、高温多湿環境であっても、3か月を超える期間にわたって非常に安定であることを示している。表4に示されるように、促進安定性試験後のソフトゲルの物理的特性は、3ヶ月間の高温多湿条件後、高いレベルの安定性を示した。この促進安定性試験から外挿すると、これらの結果は、本開示のソフトゲル組成物が、室温条件で保存された場合、2年間までの保存安定性を有することを示している。

40

【0049】

【表4】

表4. 促進安定性試験後の物理的特性の内容

	試験1 (40°C±2°C / 75%RH±5%RH)			試験2 (37°C±2°C / 75%RH±5%RH)		
	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
外観の変化	なし	なし	なし	なし	なし	なし
接着性のレベル	非常に僅か	非常に僅か	顕著	非常に僅か	非常に僅か	僅か
漏れ	なし	なし	なし	なし	なし	なし

10

【0050】

以下の参考文献は、本明細書で示される内容に対して補助的である例示的な手順及び他の詳細事項を提供する範囲内で、参照により具体的に本明細書に援用される。 - ヒドロキシル - - メチルブチレートの新規な製造方法に関する2013年12月6日に出願された特許協力条約出願第PCT/CN2013/088762号及び2013年4月12日に出願された中国特許出願第201310127262号。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
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
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	21/00	(2006.01) A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	3/00	(2006.01) A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	37/04	(2006.01) A 6 1 P 37/04

(72)発明者 パーピュラ, マーティン

アメリカ合衆国テキサス州 78704, オースティン, サウス・フィフス・ストリート 3200

(72)発明者 ジャガー, ラルフ

アメリカ合衆国ウィスコンシン州 53202, ミルウォーキー, イースト・ラファイエット・プレイス 2138

(72)発明者 グ, ジエ

中華人民共和国 200135 シャンハイ, グシャン・ロード, ナンバーシールーム 102, ナンバー41

(72)発明者 シヨン, ツエン

中華人民共和国 200233 シャンハイ, チンチョウ・ロード(エヌ)1089, ビルディングナンバー54, 5/エフ

(72)発明者 ダイ, リンウェイ

中華人民共和国 201600 シャンハイ, ソンジャン・ディストリクト, レンレイカン, ビルディングナンバー5, ルーム404, ナンバー16

(72)発明者 チャン, ヤオファ

中華人民共和国 201102 シャンハイ, ワンディン・ロード, レーン 99, 189/301

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2016/0038425(US, A1)

国際公開第2015/094925(WO, A1)

特開2009-153529(JP, A)

特開2018-090504(JP, A)

John C. Fuller Jr et al, Comparison of availability and plasma clearance rates of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate delivery in the free acid and calcium salt forms, British Journal of Nutrition, 2015年, vol 114, 1403-1409

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00 - 33/44

A 6 1 K 9/00 - 9/72

A 6 1 K 47/00 - 47/69

A 6 1 P 1/00 - 43/00

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)