

WO 2010/018614 A1

(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2月18日(18.02.2010)



PCT



(10) 国際公開番号

WO 2010/018614 A1

- (51) 国際特許分類:
*A61K 31/198 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A23L 1/22 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01) A61P 1/14 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61P 3/02 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)*
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/064401
- (22) 国際出願日: 2008年8月11日(11.08.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (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1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田中 雅之(TANAKA, Masayuki) [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). 北澤 学(KITAZAWA, Manabu) [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). 牧野千里(MAKINO, Chisato) [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, Kazuhiko) [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: 熊倉 賢男, 外(KUMAKURA, Yoshio et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (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, 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, 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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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: HYDROPHILIC AMINO ACID-CONTAINING PREPARATION HAVING IMPROVED TASTE

(54) 発明の名称: 呈味性が改善された親水性アミノ酸含有製剤

(57) Abstract: It is intended to provide a hydrophilic amino acid-containing preparation wherein the taste of the hydrophilic amino acid is improved without damaging the appearance, flavor, storage stability and so on. It is further intended to provide a hydrophilic amino acid-containing preparation in which quick release of the hydrophilic amino acid from the preparation is assured, if necessary. It is furthermore intended to provide a hydrophilic amino acid-containing preparation characterized in that a solid agent containing a hydrophilic amino acid is coated with a coating agent comprising a flavoring agent and a water-soluble high molecular material.

(57) 要約: 本発明は、外観、風味、保存安定性等を損なうことなく、親水性アミノ酸の呈味性が改善された親水性アミノ酸含有製剤を提供することを目的とする。さらには、本発明は、必要に応じて該親水性アミノ酸の製剤からの速放性が確保されている親水性アミノ酸含有製剤を提供することを目的とする。本発明は、親水性アミノ酸を含有する固形剤が、矯味剤及び水溶性高分子物質からなる被覆剤により被覆されていることを特徴とする親水性アミノ酸含有製剤を提供する。

明細書

呈味性が改善された親水性アミノ酸含有製剤

技術分野

[0001] 本発明は、呈味性が改善された親水性アミノ酸含有製剤に関する。

背景技術

[0002] 親水性アミノ酸は、疾病治療・予防、美肌維持・促進、発毛・育毛、アンチエイジング、栄養強化・補助、免疫力増強、疲労回復、筋力強化、成長補助等の目的で、医薬品、医療用食品、健康栄養食品、健康栄養サプリメント等に広範に使用されている。しかしながら、親水性アミノ酸は苦味等の異味・異風味を呈することが多いため、その呈味性を改善することが望まれている。

[0003] 呈味性を改善するためには、白糖、ブドウ糖、果糖等の糖類をはじめとする甘味剤を併用することが一般的である。しかしながら、糖類は、アミノ酸に接触すると、いわゆるメイラード反応を引き起こして、外観、風味、保存安定性等を損なうこととなる。

[0004] 甘味剤以外を併用する技術として、例えば、特開2003-235512号公報には、異味・異風味を呈するアミノ酸とは異種のアミノ酸を併用する方法を挙げられている。しかしながら、併用量が多量となることに加え、異種アミノ酸が示す薬理作用により使用が制限される等の問題を有する。

[0005] 比較的少量で呈味性を改善する技術としては、被覆剤で被覆する方法がある。しかしながら、製剤の被覆は、製剤からの成分放出に著しく影響するため、成分の速放性が必須であるような製剤への適用には制約がある。

[0006] 特許文献1:特開2003-235512号公報

発明の開示

[0007] 本発明が解決しようとする課題は、外観、風味、保存安定性等を損なうことなく、親水性アミノ酸の呈味性が改善された親水性アミノ酸含有製剤を得ることにある。さらには、必要に応じて該親水性アミノ酸の製剤からの速放性が確保されている親水性アミノ酸含有製剤を得ることにある。

[0008] 本発明者らは、上記課題を製剤学的観点から解決しようと種々検討した結果、親水

性アミノ酸を含有する固形剤を、矯味剤及び水溶性高分子物質からなる被覆剤により被覆した場合、外観、風味、保存安定性等を損なうことなく、親水性アミノ酸の呈味性が改善された親水性アミノ酸含有製剤が得られることを見出した。さらには、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合を調節することにより、該親水性アミノ酸の製剤からの速放性を確保することができることを見出した。本発明者らは、かかる知見に基づき、さらに検討を重ね、本発明を完成するに至った。本発明は、以下の各項目を包含する。

- [0009] (1) 親水性アミノ酸を含有する固形剤が、矯味剤及び水溶性高分子物質を含む被覆剤により被覆されており、かつ、親水性アミノ酸が、遊離体、塩、溶媒和物及びこれらの混合物からなる群より選ばれる形態であることを特徴とする親水性アミノ酸含有製剤。
- [0010] (2) 親水性アミノ酸が、アルギニン、アルギニン塩及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする前記(1)記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0011] (3) 親水性アミノ酸が、リジン、リジン塩、ヒスチジン、ヒスチジン塩及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする前記(1)記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0012] (4) 親水性アミノ酸を含有する固形剤が、親水性アミノ酸に加えて、さらに親水性アミノ酸以外のアミノ酸を含有し、かつ、親水性アミノ酸以外のアミノ酸が、遊離体、塩、溶媒和物及びこれらの混合物からなる群より選ばれる形態であることを特徴とする前記(1)～(3)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0013] (5) 矯味剤が、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸塩、アセスルファムK、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、カカオ末、メントール、タウマチン(ソーマチン)、ステビア、スクラロース、マルチトール、精製白糖、白糖、ブドウ糖、果糖及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする前記(1)～(4)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0014] (6) 水溶性高分子物質が、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、カゼイン及びこれ

らの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする前記(1)～(5)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。

- [0015] (7) 矯味剤がマンニトールであり、かつ、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであることを特徴とする前記(1)～(4)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0016] (8) 被覆剤が、矯味剤及び水溶性高分子物質に加えて、さらに酸味剤、可塑剤及び滑沢剤から選ばれる1種又は2種以上を含有することを特徴とする前記(1)～(7)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0017] (9) 酸味剤が、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、グルタミン酸塩、乳酸、コハク酸、マレイン酸、マロン酸及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする前記(8)記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0018] (10) 可塑剤が、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、トリアセチン、ポリソルベート系非イオン界面活性剤、ソルビタンエステル系非イオン界面活性剤及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする前記(8)又は(9)記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0019] (11) 滑沢剤が、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ワックス類、コムギデンプン及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする前記(8)～(10)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [0020] (12) 前記(1)～(11)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤からなる散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、丸剤、錠剤、チュアブル剤、カプセル剤又はマイクロカプセル剤から選ばれる固形製剤。
- [0021] (13) 前記(1)～(11)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が顆粒剤であり、かつ、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/1～100/100であることを特徴とする親水性アミノ酸含有顆粒剤。
- [0022] (14) 前記(1)～(11)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が顆粒剤であることに加え、矯味剤がマンニトールであり、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、さらには、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/5～100/40であることを特徴とする親水性アミノ酸含有顆粒剤。

[0023] (15) 前記(1)～(11)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が錠剤であり、かつ、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/0.01～100/50であることを特徴とする親水性アミノ酸含有錠剤。

[0024] (16) 前記(1)～(11)の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が錠剤であることに加え、矯味剤がマンニトールであり、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、さらには、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/0.1～100/20であることを特徴とする親水性アミノ酸含有錠剤。

[0025] 本発明により、外観、風味、保存安定性等を損なうことなく、親水性アミノ酸の呈味性が改善された親水性アミノ酸含有製剤が提供される。さらには、必要に応じて該親水性アミノ酸の製剤からの速放性が確保されている親水性アミノ酸含有製剤が提供される。本発明の親水性アミノ酸含有製剤は、親水性アミノ酸を、疾病治療・予防、美肌維持・促進、発毛・育毛、アンチエイジング、栄養強化・補助、免疫力増強、疲労回復、筋力強化、成長補助等の目的で、医薬品、医療用食品、健康栄養食品、健康栄養サプリメント等として使用するのに有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0026] 以下、本発明の実施の形態について説明する。

本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤に使用される親水性アミノ酸は、アミノ酸側鎖が親水性であれば、特に制限はないが、例えば、「バイオサイエンスのための蛋白質科学入門」(有坂文雄著、裳華房、2006年、30～34頁)に記載されているような、水酸基、アミド基、カルボキシル基、アミノ基、グアニジノ基、イミダゾール基等の官能基をアミノ酸側鎖に含有するアミノ酸を、より具体的には、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン等を挙げることができる。これらは、例えば「たんぱく質の構造入門」(Carl Branden(著)、John Tooze(著)、勝部幸輝 他(翻訳)、教育社、1992年、210～211頁)に記載されているような疎水性尺度を用いると、D.A. Engelmann、T.A. Steitz、A.Goldmanによるハイドロパシー指標が1.5以下、好ましくは-3.0以下、より好ましくは-8.0以下のアミノ酸である。不斉炭素原子が存在する場合は、光学活性体又はラセミ体の何れでも良い。

本発明において使用される親水性アミノ酸は、遊離体、塩、これらの溶媒和物の何れの形態であっても良く、また、これらの混合物であっても良い。

- [0027] 塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、脂肪酸塩、ピログルタミン酸塩等の有機酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、亜鉛塩、銅塩等の金属塩、アンモニア等の無機塩基塩、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアミン塩、リジン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸塩等を挙げることができる。これらの塩は、1種単独の塩又は2種以上の塩の組み合わせの何れでも良い。これらの塩は、アミノ酸塩として使用しても、アミノ酸遊離体と塩を別々に使用して製剤中でアミノ酸塩を形成せしめても良い。
- [0028] 溶媒和物を形成する溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等を挙げることができる。溶媒和物を形成する溶媒は、1種単独又は2種以上の組み合わせの何れでも良い。

- [0029] 本発明において使用される親水性アミノ酸は、親水性であり、かつ、何らかの味覚を呈するアミノ酸であれば、特に制限はない。

このような親水性アミノ酸が呈する味覚としては、例えば、苦味、酸味、塩味、塩辛味、砂糖とは異質の甘味等を挙げができる。これら味覚は、1種単独又は2種以上の組み合わせの何れでも良く、例えば、D-セリン、L-トレオニン、D-トレオニン、D-アスパラギン、D-グルタミン、D-ヒスチジンが呈する砂糖とは異質の甘味、L-セリンが呈する苦味と酸味と砂糖とは異質の甘味が組み合された味、L-アスパラギン酸、D-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、D-グルタミン酸が呈する酸味、L-アスパラギンが呈する苦味と酸味が組み合わされた味、L-グルタミンが呈する塩味と苦味が組み合わされた味、L-アルギニン、L-ヒスチジンが呈する苦味、L-アルギニン塩酸塩、D-アルギニン、L-リジン、D-リジンが呈する苦味と砂糖とは異質の甘味が組み合された味、L-リジン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩が呈する塩辛味

等を挙げることができる。

[0030] 親水性アミノ酸のなかで、特に苦味のみならず後味に影響を与えるアルギニンやアルギニン塩は、嚥下能力が落ちて口腔内に製剤が滞留しやすい高齢者にとって呈味性の改善は特に重要である。また、服用された製剤が素早く唾液と馴染み口腔内で凝集することなく嚥下できることも重要な製剤特性と言える。

親水性アミノ酸の中で、リジン、リジン塩、ヒスチジンならびにヒスチジン塩が呈する味覚は、その強度が高いことから、これらを含有する製剤を長期にわたり服用する場合において、その呈味性の改善は特に重要である。

[0031] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸の含有量は、特に制限はないが、製剤とするためには、親水性アミノ酸を含有する固形剤中の10～100重量%であることが好ましい。

[0032] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤には、親水性アミノ酸に加えて、親水性アミノ酸以外のアミノ酸を使用しても良い。親水性アミノ酸以外のアミノ酸としては、例えば、アラニン、イソロイシン、ロイシン、バリン、システイン、シスチン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン等を挙げることができる。親水性アミノ酸以外のアミノ酸は、親水性アミノ酸と同様、不斉炭素原子が存在する場合は、光学活性体又はラセミ体の何れでも良い。さらに、遊離体、塩、これらの溶媒和物の何れの形態であっても良く、また、これらの混合物であっても良い。

[0033] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤には、製剤するために、親水性アミノ酸の他、医薬品製剤や食品等で使用される各種添加剤を用いることができる。このような添加剤としては、結晶セルロース、各種デンプン、リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエチレングリコール、マンニトール等の賦形剤、結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、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、カルメロースナトリウム、各種デンプン、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、ポリビニルアルコール等の結合剤、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース(カルボキシメチルセルロース)、カルメロースカルシウム、クロスカルメロー

スナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスター、部分アルファ化デンプン等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ワックス類、コムギデンプン等の滑沢剤、タル色素、酸化チタン等の着色剤、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、エチルバニリン、オレンジ油、レモン油等の矯臭剤、モノステアリン酸、グリセリン、ポリソルベート類(例えば、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80等)、ラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤等を挙げることができる。

[0034] また、本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤に含まれる矯味剤とは別に、矯味剤を、親水性アミノ酸を含有する固形剤に含有させることができる。親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤に含まれる矯味剤とは別に、親水性アミノ酸を含有する固形剤に含有させることができるとする矯味剤としては、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、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、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、カカオ末、メントール、タウマチン(ソーマチン)、ステビア、スクロース、マルチール等を挙げることができる。

さらにまた、本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤とは別に、被覆剤を、親水性アミノ酸を含有する固形剤に含有させることができる。親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤とは別に、親水性アミノ酸を含有する固形剤に含有させることができるとする被覆剤としては、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ポリビニルビリドン(ポビドン)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、カゼイン、マンニトール、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ポリビニルアセテートフタレート、ポリエチレングリコール(例えば、マクロゴール等)等を挙げることができる。

- [0035] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤は、市販の親水性アミノ酸含有製剤で、何らかの味覚を呈する製剤であっても良く、例えば、アルギU(登録商標)顆粒(味の素ファルマ社)、アミュー(登録商標)顆粒(味の素ファルマ社)等を挙げることができる。
- [0036] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤は、押出造粒機、流動層造粒機、高速攪拌造粒機、プラネタリーミキサー、乾式圧扁造粒機、破碎造粒機、転動造粒機、噴霧乾燥造粒機、コーティング造粒機等を使用して製造することができる。
- [0037] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤は、矯味剤及び水溶性高分子物質を含む。
- [0038] 被覆剤に使用される矯味剤としては、医薬品製剤や食品等で使用される矯味剤の中から選ぶことができるが、好ましくは、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、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、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、カカオ末、メントール、タウマチン(ゾーマチン)、ステビア、スクロース、マルチトール、精製白糖、白糖、ブドウ糖、果糖、その他の糖類等を、より好ましくは、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、マンニトールを挙げることができる。これらは、1種単独又は2種以上の組み合わせの何れであっても良い。
- [0039] 被覆剤に使用される水溶性高分子物質としては、医薬品製剤や食品等で使用される被覆剤や結合剤等の中から選ぶことができるが、好ましくは、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、カゼイン等を、より好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン(ポビドン)を挙げることができる。これらは、1種単独又は2種以上の組み合わせの何れであっても良い。
- [0040] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤の含有量は、固形剤と被覆剤の重量比が100/0.001～100/200の範

囲の中より選ばれる。固形剤と被覆剤の重量比が100/0.001に満たない場合、親水性アミノ酸の呈味性を改善する効果が十分に発揮されない場合がある。固形剤と被覆剤の重量比が100/200を超える場合、製剤の製造において被覆に要する時間が長時間となり好ましくない。

- [0041] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤が顆粒剤である場合には、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤の含有量は、固形剤と被覆剤の重量比が100/1～100/100の範囲の中より選ばれることが好ましい。また、親水性アミノ酸含有製剤が顆粒剤であることに加え、被覆剤に使用される矯味剤がマンニトールであり、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースである場合には、固形剤と被覆剤の重量比は100/5～100/40の範囲の中より選ばれることが好ましい。
- [0042] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤が錠剤である場合には、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤の含有量は、固形剤と被覆剤の重量比が100/0.01～100/50の範囲の中より選ばれることが好ましい。また、親水性アミノ酸含有製剤が錠剤であることに加え、被覆剤に使用される矯味剤がマンニトールであり、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースである場合には、固形剤と被覆剤の重量比は100/0.1～100/20の範囲の中より選ばれることが好ましい。
- [0043] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤中の矯味剤と水溶性高分子物質の重量比は、特に制限はないが、製剤とするためには、100/1～1/100の範囲の中より選ばれることが好ましい。
- [0044] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤には、矯味剤及び水溶性高分子物質に加えて、さらに酸味剤、可塑剤及び滑沢剤から選ばれる1種又は2種以上を含有することができる。
- [0045] 被覆剤に使用される酸味剤としては、医薬品製剤や食品等で使用される酸味剤の中から選ぶことができるが、好ましくは、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、グルタミン酸塩、乳酸、コハク酸、マレイン酸、マロン酸等を挙げることができる。これらは、1種単独又は2種以上の組み合わせの何れであっても良い。
- [0046] 被覆剤に使用される可塑剤としては、医薬品製剤や食品等で使用される可塑剤の

中から選ぶことができるが、好ましくは、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、トリアセチン、ポリソルベート80等のポリソルベート系非イオン界面活性剤、ソルビタン脂肪酸エステル等のソルビタンエステル系非イオン界面活性剤等を挙げることができる。これらは、1種単独又は2種以上の組み合わせの何れであっても良い。

[0047] 被覆剤に使用される滑沢剤としては、医薬品製剤や食品等で使用される滑沢剤の中から選ぶことができるが、好ましくは、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ワックス類、コムギデンプン等を挙げることができる。これらは、1種単独又は2種以上の組み合わせの何れであっても良い。

[0048] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆剤には、矯味剤、水溶性高分子物質、酸味剤、可塑剤及び滑沢剤の他、医薬品製剤や食品等で使用される各種添加剤を用いることができる。このような添加剤としては、タール色素、酸化チタン等の着色剤、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、エチルバニリン、オレンジ油、レモン油等の矯臭剤、モノステアリン酸、グリセリン、ポリソルベート類(例えば、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80等)、ラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ポリビニルアセートフタレート、ポリエチレングリコール(例えば、マクロゴール等)等の水溶性高分子物質以外の被覆剤、製剤の凝集・付着を防止する添加剤、製剤中から親水性アミノ酸が溶出するのを促進、遅延、時限的又は局所的の何れかに制御・調節する添加剤、呈味性改善をさらに向上する添加剤、製剤の安定性・生理的性状等が向上する添加剤等を挙げができる。

[0049] 本発明の被覆により形成される被覆層は、1層又は2層以上の何れでも良い。被覆層が2層以上の時、矯味剤と水溶性高分子物質の組み合わせは、全ての層において同じ組み合わせ、一部の層においてのみ同じ組み合わせ、全ての層において異なる組み合わせの何れでも良い。矯味剤と水溶性高分子物質が同じ組み合わせであっても、被覆密度が異なる等被覆層の物理的・化学的性質が異なる、矯味剤と水溶性

高分子物質の重量比が異なる、矯味剤ならびに水溶性高分子物質以外の成分が異なる、同じ組み合わせである被覆層の間に異なる組み合わせの被覆層が存在している等により、異なる層とみなすことができる。

- [0050] 被覆層が2層以上の時、矯味剤と水溶性高分子物質は、異なる層に別々に含有されていても良い。例えば、被覆層が親水性アミノ酸を含有する固形剤に直接接触する内層と内層を被覆する外層の2層である時、内層が矯味剤を含有せず水溶性高分子物質を含有し、外層が矯味剤を含有し水溶性高分子物質を含有しない場合等を挙げることができる。
- [0051] 被覆層が2層以上の時、矯味剤ならびに水溶性高分子物質の両方又は何れか一方を含有する被覆層とは別に、矯味剤ならびに水溶性高分子物質の何れも含有しない被覆層を形成させることができる。矯味剤ならびに水溶性高分子物質の何れも含有しない被覆層としては、胃溶性被覆層、腸溶性被覆層、その他の部位で局所的に溶解する被覆層、徐放性被覆層、その他の時間依存的に溶解する被覆層等を挙げることができる。
- [0052] 被覆層が2層以上の時、親水性アミノ酸を含有する固形剤に直接接触する被覆層以外の被覆層に、メイラード反応を引き起こすことなく、矯味剤として精製白糖、白糖、ブドウ糖、果糖等の糖類を含有させることができる。
- [0053] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する被覆層の厚さは、均一又は不均一の何れであっても良い。また、親水性アミノ酸を含有する固形剤の被膜は、完全である必要はなく、固形剤表面の一部が被覆されていなくても良い。
- [0054] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆する方法としては、フィルムコーティング法、パウダーコーティング法等を、好ましくは、フィルムコーティング法を挙げができる。フィルムコーティング法による被膜では、被覆剤を含有する液剤を、親水性アミノ酸を含有する固形剤に噴霧して、固形剤表面に被覆層を形成させることにより、親水性アミノ酸含有製剤を得ができる。パウダーコーティング法による被膜では、被覆剤を含有しない液剤を、親水性アミノ酸を含有する固形剤に噴霧しながら、これに被覆剤を散布して固形剤表面に被覆剤

を付着させることにより、親水性アミノ酸含有製剤を得ることができる。

- [0055] 本発明の被覆に使用される装置としては、流動層型コーティング装置(例えば、FL Oシリーズ:フロイント産業社)、ワースターカラム付流動層型コーティング装置(例えば、GPCGシリーズ:グラット社)、遠心流動型コーティング装置(例えば、CFグラニュレーター:フロイント産業社)、転動流動型コーティング装置(例えば、マルチプレックス:パウレック社、ニュー／マルメライザー:不二パウダル社、アグロマスター:ホソカワミクロン社、スパイラフロー:フロイント産業社)、改良型ワースターカラム付流動層型コーティング装置(例えば、マルチプレックス:パウレック社)、パン・コーティング装置(例えば、アクアコーティー、ハイコーティー:何れもフロイント産業社)等を挙げることができる。
- [0056] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、親水性アミノ酸を含有する固形剤を被覆した後、通常は、これを乾燥して、製剤中の水及び／又は水以外の溶媒の含有量を、製剤に適するように調節する。通常は、被覆前の親水性アミノ酸を含有する固形剤と、同じ水及び／又は水以外の溶媒の含有量となるように調節する。
- [0057] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤において、その製剤表面には、医薬品製剤や食品等で使用される各種添加剤を付着させても良い。製剤表面に付着させる添加剤としては、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、グルタミン酸塩、乳酸、コハク酸、マレイン酸、マロン酸等の酸味剤、マクロゴール、プロピレン glycol、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、トリアセチン、ポリソルベート80等のポリソルベート系非イオン界面活性剤、ソルビタン脂肪酸エステル等の可塑剤、ソルビタンエステル系非イオン界面活性剤等の可塑剤、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ワックス類、コムギデンプン等の滑沢剤、タル色素、酸化チタン等の着色剤、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸モノアンモニウム、グリチルリチン酸二アンモニウム、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、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、カカオ末、メントール、タウマチン(別名ソーマチン)、ショ糖等の糖類等の矯味剤、クエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、エチルバニリン、オレンジ油、レモン油

等の矯臭剤、モノステアリン酸、グリセリン、ポリソルベート類(例えば、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80等)、ラウリル硫酸ナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤、製剤の凝集・付着を防止する添加剤、製剤中から親水性アミノ酸が溶出するのを促進、遅延、時限的又は局所的の何れかに制御・調節する添加剤、呈味性改善をさらに向上する添加剤、製剤の安定性・生理的性状等が向上する添加剤等を挙げることができる。

[0058] 本発明の親水性アミノ酸含有製剤は、散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、丸剤、錠剤、チュアブル剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤等の何れの製剤形態もとることができる。中でも顆粒剤が好ましく、特に日本薬局方第15改正にて規定される顆粒剤(日本薬局方第15改正記載の製剤の粒度の試験を行うとき、10号($1700\mu m$)ふるいを全量通過し、12号($1400\mu m$)ふるいに残留するものは全量の5%以下であり、また、42号($355\mu m$)ふるいを通過するものは全量の15%以下である製剤)、より好ましくは粒度分布において更に $500\mu m$ の篩を通過する顆粒の割合が30%以下の顆粒剤、さらに好ましくは粒度分布において更に $500\mu m$ の篩を通過する顆粒の割合が10%以下の顆粒剤である。

実施例

[0059] 以下、実施例によって本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらによって限定されるものではない。

[0060] 製造例1 被覆顆粒剤

表1に示す製造処方に従い、流動層造粒型コーティング装置(FLO-1又はFLO-5: フロイント産業社)を用いて、アルギU(登録商標)顆粒(味の素ファルマ社)をフィルムコーティングした。同一装置で乾燥後、篩過して、種々の被覆顆粒剤を得た。

[0061] [表1]

表 1

[0062] 製造例2 被覆錠剤

表2に示す製造処方に従い、アルギU(登録商標)顆粒(味の素アルマ社)及びカルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウムを手混合した後、ロータリー式打錠機(HT-AP15SS-II:畠鐵工所社)にて打錠して素錠を得た。錠剤コーティング装置(ハイコーダーミニ:フロイント産業社)を用いて、得られた素錠をフィルムコーティングした。同一装置で乾燥後、被覆錠剤を得た。

[0063] [表2]

表 2

成分	実施例			
	11	12	13	
素錠成分	アルギU [®] 顆粒 (味の素アルマ社)	300g	300g	300g
	カルメロースカルシウム (五徳薬品社)	9.0g	9.0g	9.0g
	ステアリン酸マグネシウム (太平化学産業社)	1.5g	1.5g	1.5g
被膜成分	マニトール (東和化成工業社)	8.0g	16.0g	32.0g
	ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社)	4.8g	9.6g	19.2g

[0064] 試験例1 呈味に関する官能試験

パネラー2~5名により、製造例1で得た被覆顆粒剤又は製造例2で得た被覆錠剤を服用して、呈味に関する官能試験を行った。評価基準は次に示すとおりである。○:全く気にならない呈味(苦味)である、△:あまり気にならない呈味(苦味)である、×:気になる呈味(苦味)である。

[0065] [表3]

表 3

	官能評価
実施例1の被覆顆粒剤	○
実施例2の被覆顆粒剤	○
実施例3の被覆顆粒剤	○
実施例4の被覆顆粒剤	○
実施例5の被覆顆粒剤	○
実施例6の被覆顆粒剤	○
実施例7の被覆顆粒剤	○
実施例8の被覆顆粒剤	○
実施例9の被覆顆粒剤	○
実施例10の被覆顆粒剤	○
比較例1の被覆顆粒剤	×
比較例2の被覆顆粒剤	△
比較例3の被覆顆粒剤	×
比較例4の被覆顆粒剤	△
比較例5の被覆顆粒剤	×
比較例6の被覆顆粒剤	△
実施例11の被覆錠剤	○
実施例12の被覆錠剤	○
実施例13の被覆錠剤	○

[0066] 表3に示すように、本発明品は何れも呈味性の改善が十分満足のいくものであった。

本発明品は、親水性アミノ酸のなかで、特に苦味のみならず後味に影響を与えるアルギニンを含む場合においても、呈味性の改善が図れ、更に口腔内での凝集が少なく優れた服用感が得られた。従って、本発明品は嚥下能力が落ち、さらに唾液の分泌量が少ない高齢者にとってたいへん好ましい製剤であると言える。

[0067] 試験例2 保存安定性試験

製造例1で得た被覆顆粒剤を50°C保存庫に2週間に置いた後、外観の評価を行った。評価基準は次に示すとおりである。○: 安定である、×: 不安定である(保存による着色が著しい、分解物の増加が1%を超える等)。

[0068] [表4]

表 4

	保存安定性
実施例1の被覆顆粒剤	○
実施例3の被覆顆粒剤	○
実施例4の被覆顆粒剤	○
実施例5の被覆顆粒剤	○
実施例6の被覆顆粒剤	○
実施例7の被覆顆粒剤	○
実施例8の被覆顆粒剤	○
実施例9の被覆顆粒剤	○
実施例10の被覆顆粒剤	○

[0069] 表4に示すように、本発明品は何れも保存安定性が良好である。

[0070] 試験例3 溶出試験

日本薬局方第15改正記載のパドル法又はこれに準じる方法により、製造例1で得た被覆顆粒製剤について、溶出試験を行った。試験開始5分後の溶出液中のアルギニン量を定量して、溶出率を算出した。評価基準は次に示すとおりである。○:速放性が保持されている(溶出率85%以上)、×:速放性が保持されていない(溶出率85%未満)。

[0071] [表5]

表 5

	速放性
実施例1の被覆顆粒剤	○
実施例3の被覆顆粒剤	○
実施例4の被覆顆粒剤	○
実施例5の被覆顆粒剤	○
実施例6の被覆顆粒剤	○
実施例7の被覆顆粒剤	○
実施例8の被覆顆粒剤	○
実施例9の被覆顆粒剤	○
実施例10の被覆顆粒剤	○

[0072] 表5に示すように、本発明品は何れも速放性が保持されており、被覆による溶出率の低下は生じていない。

[0073] 製造例2 被覆顆粒剤

必要に応じてアミノ酸をサンプルミル(SAM-0:奈良機械社)やコーミル(QC-197S:パウレック社)にて粉碎した後、表6に示す製造処方に従い、攪拌造粒機(FS-10:フ

ロイント産業社)による練合を経て、押し出し造粒機(EXD-60:ダルトン社)にて造粒し、必要に応じてマルメライザー(Q-230:ダルトン社)により整粒した後、流動層造粒型コーティング装置(FLO-5:フロイント産業社)にて乾燥し、必要に応じてスピードミル(N10:岡田精鋼社)により整粒することで製造した素顆粒、もしくは既製品の素顆粒について、流動層造粒型コーティング装置(FLO-1又はFLO-5:フロイント産業社)を用いて、フィルムコーティングした。同一装置で乾燥後、篩過して、種々の被覆顆粒剤を得た。

[0074] [表6]

表 6

	成分	実施例					
		14	15	16	17	18	19
素顆粒 製造工程 仕込み (g)	アルギン酸鈉粒(味の素ファーム社)	-	-	-	-	-	300
	アミュー顆粒(味の素ファーム社)	300	-	-	-	-	-
	L-アルギニンレーグルタミン酸塩水和物(味の素社)	-	1500	-	-	-	-
	レーグルタミン(味の素社)	-	-	2000	-	-	-
	L-リジン塩酸塩(味の素社)	-	-	-	800	-	-
	L-ヒスチジン(味の素社)	-	-	-	440	-	-
	グリシン(味の素社)	-	-	-	-	1500	-
	ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社)	-	90	60	12	45	-
	部分α化デンプン(旭化成ケミカルズ)	-	150	-	-	-	-
コーティング、 工程 仕込み (g)	精製水	-	180	260	300	173	-
	エタノール	-	60	-	100	58	-
	素顆粒仕込み	300	300	300	300	300	300
	被膜成分 (1層コーティング)	-	-	-	-	-	-
	マニトール(三養商事フードテック社)	30	30	30	30	30	30
	ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社)	18	18	18	18	18	18

[0075] 試験例4 呈味に関する官能試験2

パネラー2~5名により、まず表6に示す素顆粒を服用して呈味を評価した。その後対応する被覆顆粒剤を服用して、素顆粒で評価した呈味に関する官能試験を行った。評価基準は次に示すとおりである。○:全く気にならない呈味となった、△:あまり気にならない呈味となった、×:変化なし。

[0076] [表7]

表 7

	素顆粒の味	被覆顆粒剤の官能評価
実施例14の被覆顆粒剤	強い苦味/弱いうま味	△～○
実施例15の被覆顆粒剤	うま味	△～○
実施例16の被覆顆粒剤	弱いうま味/弱い甘味	△～○
実施例17の被覆顆粒剤	弱い苦味/うま味	△～○
実施例18の被覆顆粒剤	甘み/冷感	○
実施例19の被覆顆粒剤	苦味/うま味	△～○

[0077] 表7に示すように、本発明品は何れも呈味性の改善が十分満足のいくものであった。

本発明品はアルギニンに加え、グルタミン酸、グルタミン、リジン、ヒスチジン、グリシン、トレオニンにおいても、呈味性の改善が図れ、更に口腔内での凝集が少なく優れた服用感が得られた。従って、本発明品は嚥下能力が落ち、さらに唾液の分泌量が少ない高齢者にとってたいへん好ましい製剤であると言える。

[0078] 試験例5 崩壊試験

日本薬局方第15改正記載の方法により、表6に示す被覆顆粒製剤について、崩壊試験を行った。評価基準は次に示すとおりである。○：速放性が保持されている（崩壊試験適合）、×：速放性が保持されていない（崩壊試験不適合）。

[0079] [表8]

表 8

	速放性
実施例14の被覆顆粒剤	○
実施例15の被覆顆粒剤	○
実施例16の被覆顆粒剤	○
実施例17の被覆顆粒剤	○
実施例18の被覆顆粒剤	○
実施例19の被覆顆粒剤	○

[0080] 表8に示すように、本発明品は何れも速放性が保持されており、被覆による崩壊不良は生じていない。

[0081] ロボットシフター(RPS-95C:セイシン企業社)を用いて、素顆粒の粒度分布を測定した。表9に実施例1～10及び19、実施例14～18の素顆粒の粒度分布を示す。

[0082] [表9]

表 9

		実施例1～10 及び19の素顆粒	実施例14の 素顆粒	実施例15の 素顆粒	実施例16の 素顆粒	実施例17の 素顆粒	実施例18の 素顆粒
粒度分布 (%)	1400 μm on	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	1400 μm pass 850 μm on	0.8	1.6	4.9	1.2	0.7	5.0
	850 μm pass 500 μm on	98.3	98.3	95.0	98.5	98.9	93.4
	500 μm pass 355 μm on	0.6	0.0	0.0	0.1	0.2	1.5
		355 μm pass	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1

請求の範囲

- [1] 親水性アミノ酸を含有する固形剤が、矯味剤及び水溶性高分子物質を含む被覆剤により被覆されており、かつ、親水性アミノ酸が、遊離体、塩、溶媒和物及びこれらの混合物からなる群より選ばれる形態であることを特徴とする親水性アミノ酸含有製剤。
- [2] 親水性アミノ酸が、アルギニン、アルギニン塩及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする請求項1記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [3] 親水性アミノ酸が、リジン、リジン塩、ヒスチジン、ヒスチジン塩及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする請求項1記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [4] 親水性アミノ酸を含有する固形剤が、親水性アミノ酸に加えて、さらに親水性アミノ酸以外のアミノ酸を含有し、かつ、親水性アミノ酸以外のアミノ酸が、遊離体、塩、溶媒和物及びこれらの混合物からなる群より選ばれる形態であることを特徴とする請求項1～3の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [5] 矯味剤が、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸塩、アセスルファムK、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、カカオ末、メントール、タウマチン(ソーマチン)、ステビア、スクロース、マルチトール、精製白糖、白糖、ブドウ糖、果糖及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする請求項1～4の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [6] 水溶性高分子物質が、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、カゼイン及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする請求項1～5の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [7] 矯味剤がマンニトールであり、かつ、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであることを特徴とする請求項1～4の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [8] 被覆剤が、矯味剤及び水溶性高分子物質に加えて、さらに酸味剤、可塑剤及び滑

沢剤から選ばれる1種又は2種以上を含有することを特徴とする請求項1～7の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。

- [9] 酸味剤が、クエン酸、リンゴ酸、酢酸、酒石酸、アスコルビン酸、グルタミン酸塩、乳酸、コハク酸、マレイン酸、マロン酸及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする請求項8記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [10] 可塑剤が、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、トリアセチン、ポリソルベート系非イオン界面活性剤、ソルビタンエステル系非イオン界面活性剤及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする請求項8又は9記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [11] 滑沢剤が、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸塩、ワックス類、コムギデンプン及びこれらの混合物からなる群より選ばれることを特徴とする請求項8～10の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤。
- [12] 請求項1～11の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤からなる散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、丸剤、錠剤、チュアブル剤、カプセル剤又はマイクロカプセル剤から選ばれる固形製剤。
- [13] 請求項1～11の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が顆粒剤であり、かつ、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/1～100/100であることを特徴とする親水性アミノ酸含有顆粒剤。
- [14] 請求項1～11の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が顆粒剤であることに加え、矯味剤がマンニトールであり、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、さらには、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/5～100/40であることを特徴とする親水性アミノ酸含有顆粒剤。
- [15] 請求項1～11の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が錠剤であり、かつ、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/0.01～100/50であることを特徴とする親水性アミノ酸含有錠剤。
- [16] 請求項1～11の何れかに記載の親水性アミノ酸含有製剤が錠剤であることに加え、矯味剤がマンニトールであり、水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、さらには、親水性アミノ酸を含有する固形剤と被覆剤の割合が重量比で、100/0

.1～100/20であることを特徴とする親水性アミノ酸含有錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/064401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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, A23L1/22, A23L1/305, A61K9/10, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/48, A61K47/08, A61K47/12, A61K47/36, A61K47/38, A61P1/14, A61P3/02, A61P17/14, A61P17/16, A61P21/00, A61P37/04, A61P43/00

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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	JP 2002-179559 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 June, 2002 (26.06.02), Claims; examples (Family: none)	1-16
X, Y	JP 06-227975 A (Roussel Morishita Co., Ltd.), 16 August, 1994 (16.08.94), Examples 2, 3 (Family: none)	1-16
X, Y	JP 2003-155232 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 May, 2003 (27.05.03), Examples (Family: none)	1-16

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
20 August, 2008 (20.08.08)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2008 (02.09.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/064401

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	JP 2008-037863 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 February, 2008 (21.02.08), Example 2; Par. No. [0012] (Family: none)	1-16
Y	JP 2005-506323 A (Vectura Ltd.), 03 March, 2005 (03.03.05), Claims & US 2005/0013862 A1 & WO 2003/020241 A2	1-16
Y	JP 2003-504324 A (Ethypharm), 04 February, 2003 (04.02.03), Claims & WO 2001/003672 A1 & FR 2795962 A1 & CN 1373658 A	1-16
X, Y	JP 2007-197378 A (Kowa Co., Ltd.), 09 August, 2007 (09.08.07), Par. No. [0026]; examples (Family: none)	1-16
Y	JP 2003-274896 A (Hayashibara Biochemical Labs., Inc.), 30 September, 2003 (30.09.03), Full text (Family: none)	1-16
Y	JP 2003-235512 A (Ajinomoto Co., Inc.), 26 August, 2003 (26.08.03), Full text (Family: none)	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/064401

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/198(2006.01)i, A23L1/22(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i,
A61K9/10(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i,
A61K9/48(2006.01)i, A61K47/08(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i,
A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i,
A61P3/02(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i,
A61P21/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

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（IPC））

Int.Cl. A61K31/198, A23L1/22, A23L1/305, A61K9/10, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/48, A61K47/08, A61K47/12, A61K47/36, A61K47/38, A61P1/14, A61P3/02, A61P17/14, A61P17/16, A61P21/00, A61P37/04, A61P43/00

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008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）

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 請求の範囲の番号
X, Y	JP 2002-179559 A (武田薬品工業株式会社) 2002.06.26, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-16
X, Y	JP 06-227975 A (森下ルセル株式会社) 1994.08.16, 実施例2, 3 (ファミリーなし)	1-16
X, Y	JP 2003-155232 A (武田薬品工業株式会社) 2003.05.27, 実施例 (ファミリーなし)	1-16

 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 20.08.2008	国際調査報告の発送日 02.09.2008
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許序審査官（権限のある職員） 清野 千秋 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 4C 3127

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 請求の範囲の番号
X, Y	JP 2008-037863 A (大正製薬株式会社) 2008. 02. 21, 実施例2, 【0012】 (ファミリーなし)	1-16
Y	JP 2005-506323 A (ベクトゥラ・リミテッド) 2005. 03. 03, 特許請求の範囲 & US 2005/0013862 A1 & WO 2003/020241 A2	1-16
Y	JP 2003-504324 A (エティファーム) 2003. 02. 04, 特許請求の範囲 & WO 2001/003672 A1 & FR 2795962 A1 & CN 1373658 A	1-16
X, Y	JP 2007-197378 A (興和株式会社) 2007. 08. 09, 【0026】, 実施例 (ファミリーなし)	1-16
Y	JP 2003-274896 A (株式会社林原生物化学研究所) 2003. 09. 30, 全文 (ファミリーなし)	1-16
Y	JP 2003-235512 A (味の素株式会社) 2003. 08. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-16

発明の属する分野の分類

A61K31/198(2006.01)i, A23L1/22(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i,
A61K9/14(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K47/08(2006.01)i,
A61K47/12(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i,
A61P3/02(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,
A61P37/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i