

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6581564号
(P6581564)

(45) 発行日 令和1年9月25日(2019.9.25)

(24) 登録日 令和1年9月6日(2019.9.6)

(51) Int.Cl.	F 1
A 23 L 2/52	(2006.01)
A 23 L 33/16	(2016.01)
A 23 L 33/10	(2016.01)
A 23 L 33/15	(2016.01)
A 61 K 31/194	(2006.01)
A 23 L	2/00
A 23 L	33/16
A 23 L	33/10
A 23 L	33/15
A 61 K	31/194

請求項の数 8 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-502531 (P2016-502531)
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)
(65) 公表番号	特表2016-513474 (P2016-513474A)
(43) 公表日	平成28年5月16日 (2016.5.16)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/027736
(87) 国際公開番号	W02014/152789
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)
審査請求日	平成29年3月13日 (2017.3.13)
(31) 優先権主張番号	61/793,442
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	500350265 ニューヨーク ユニバーシティ アメリカ合衆国、ニューヨーク 100 12、ニューヨーク、ワシントン・スク エア・サウス 70
(73) 特許権者	509236472 ジエラル ホスピタル コーポレイショ ン アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02 114、ボストン、フルート ストリート 55

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クエン酸塩を含有した飲料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(1) 1.0 ~ 4.0 ミリモル/L のクエン酸ナトリウム、
 (2) 3.0 ~ 7.5 ミリモル/L のクエン酸カリウム、
 (3) 1.5 ~ 2.5 ミリモル/L のクエン酸、
 (4) 1 ~ 3 ミリモル/L の水酸化マグネシウム、及び
 (5) 1.5 ~ 3.5 ミリグラム/L のピリドキシン

を含む飲料で、当該飲料の pH が 3.3 ~ 7.0 であることを特徴とする飲料。

【請求項 2】

前記 pH が 3.4 ~ 3.7 であることを特徴とする請求項 1 記載の飲料。

10

【請求項 3】

(1) 3.33 ミリモル/L のクエン酸ナトリウム、
 (2) 5.0 ミリモル/L のクエン酸カリウム、
 (3) 1.9.67 ミリモル/L のクエン酸、
 (4) 2.0 ミリモル/L の水酸化マグネシウム、及び
 (5) 2.5 ミリグラム/L のピリドキシン

を含む飲料で、当該飲料の pH が 3.5 であることを特徴とする飲料。

【請求項 4】

クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム及びピリドキシンを含むことを特徴とする、人間における腎臓結石疾患の管理のための飲料。

20

【請求項 5】

1 ~ 4 . 0 ミリモル / L のクエン酸ナトリウム； 3 . 0 ~ 7 . 5 ミリモル / L のクエン酸カリウム； 1 5 ~ 2 5 ミリモル / L のクエン酸； 1 ~ 3 ミリモル / L の水酸化マグネシウム； 及び 1 . 5 ~ 3 . 5 ミリグラム / L のピリドキシンを含み、 pH が 3 . 3 ~ 7 . 0 であることを特徴とする、尿中クエン酸塩の増加及び / 又は尿中シュウ酸塩の減少のための飲料。

【請求項 6】

3 . 3 3 ミリモル / L のクエン酸ナトリウム； 5 . 0 ミリモル / L のクエン酸カリウム； 1 9 . 6 7 ミリモル / L のクエン酸； 2 . 0 ミリモル / L の水酸化マグネシウム、 及び 2 . 5 ミリグラム / L のピリドキシンを含み、 pH が 3 . 5 であることを特徴とする、尿中クエン酸塩の増加及び / 又は尿中シュウ酸塩の減少のための飲料。

10

【請求項 7】

1 ~ 4 . 0 ミリモル / L のクエン酸ナトリウム； 3 . 0 ~ 7 . 5 ミリモル / L のクエン酸カリウム； 1 5 ~ 2 5 ミリモル / L のクエン酸； 1 ~ 3 ミリモル / L の水酸化マグネシウム； 及び 1 . 5 ~ 3 . 5 ミリグラム / L のピリドキシンを含み、 pH が 3 . 3 ~ 7 . 0 であることを特徴とする、人間における腎臓結石の管理のための飲料。

【請求項 8】

3 . 3 3 ミリモル / L のクエン酸ナトリウム； 5 . 0 ミリモル / L のクエン酸カリウム； 1 9 . 6 7 ミリモル / L のクエン酸； 2 . 0 ミリモル / L の水酸化マグネシウム、 及び 2 . 5 ミリグラム / L のピリドキシンを含み、 pH が 3 . 5 であることを特徴とする、請求項 7 記載の飲料。

20

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、2013年3月15日に提出された米国仮出願番号 61 / 793,442 に基づく優先権主張を伴うものであり、この出願の開示は、全体として参考文献により本願明細書の中に組み込まれる。

【発明の背景】

【0002】

腎臓結石は、世界的な生涯有病率が 5 ~ 10 % である病的状態の共通の原因である。予防を行わない場合には、最初の結石から 5 ~ 10 年以内に結石が再出現した患者の 50 % 以上において再発が起こるのが普通である。最も一般的な結石の種類はシュウ酸カルシウムである。生じ得る第 2 の結石の種類はリン酸カルシウムである。カルシウムを主成分とする結石は、全ての結石のうちの約 80 % である。結石の少なくとも 10 % は尿酸から成り、しかも、結石の約 1 % (子供においては結石の 6 %) はシスチンから成る。

30

【0003】

患者は、種々の症状を予防するための処方錠剤を摂取することよりも、むしろ飲食の習慣を変えることに従い易いと考えられるが、現在利用可能な飲料において、尿中カルシウムを減少させると同時に、尿中クエン酸塩と pH を増加させるように設計されたものはない。

40

【開示の要約】

【0004】

本発明は、部分的に、尿中クエン酸塩を増加させる成分と尿中シュウ酸塩を減少させる成分を含む本発明により製造された飲料が、従来の組成物と比べて腎臓結石を管理するのに改善効果あるという、発明者が驚くべき、しかも予期できない発見を基礎とするものである。本発明は、尿中クエン酸塩を増加させる成分と尿中シュウ酸塩を減少させる成分を含む飲料を包含する。本発明は、そのまま飲める飲料又は、その代わりに粉末混合物、濃縮された液体 (濃縮物) 又はタブレットから再構成される飲料を意図している。

【0005】

特定の具体例では、尿中クエン酸塩増加成分は、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム

50

ム又はクエン酸マグネシウム、又はこれらの配合物を含む。ある特定の好ましい具体例においては、本発明は、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸、ピリドキシン (pyridoxine) 及びこれらの配合物を含む飲料を提供する。

【0006】

ある具体例では、前記のシュウ酸塩減少成分はマグネシウム塩である。ある特定の好ましい具体例においては、このマグネシウム塩は水酸化マグネシウムである。

【0007】

この他の好ましい具体例では、前記のシュウ酸塩減少成分は、マグネシウム、ピリドキシン及びこれらの配合物から成るグループより選択される。

【0008】

ある具体例では、本発明の飲料は、クエン酸塩、マグネシウム及びピリドキシンを含む。

10

【0009】

ある具体例では、本発明の飲料は、更にビタミン、ミネラル、フィチン酸塩 (phytate) 、アミノ酸及びこれらの配合物を含む。

【0010】

ある特定の具体例では、本発明の飲料はカロリーフリーである。別の特定の具体例においては、本発明の飲料はカルシウムフリーである。

【0011】

本発明は、尿中クエン酸塩増加成分と尿中シュウ酸塩減少成分を含む飲料を投与することを含む、腎臓結石疾患の管理を必要とする人間における当該疾患の管理方法を包含する。

20

【0012】

この他の具体例においては、本発明は、尿中クエン酸塩増加成分と尿中シュウ酸塩減少成分を含む飲料を投与することを含む、骨疾患の管理を必要とする人間における当該疾患の管理方法を包含する。

【0013】

ある特定の具体例では、本発明による飲料は、1.0～4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；3.0～7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.3～7.0である。

30

【0014】

別の特定の具体例においては、本発明による飲料は、3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.5である。

【0015】

又、本発明は、個体に飲料を提供することによって、尿中クエン酸塩を増加させ、かつ、尿中シュウ酸塩を減少させるための方法を包含し、当該方法において、前記飲料は、1～4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；3.0～7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.3～7.0である。

40

【0016】

ある特定の具体例では、本発明は、個体に飲料を提供することによって、尿中クエン酸塩を増加させ、かつ、尿中シュウ酸塩を減少させるための方法を提供し、当該方法において、前記飲料は、3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.5である。

50

【0017】

別の特定の具体例においては、本発明は、人間に飲料を投与することを含む、腎臓結石の管理を必要とする人間における腎臓結石の管理方法を提供し、当該方法において、前記飲料は、1～4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；3.0～7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.3～7.0である。

【0018】

更に別の特定の具体例では、本発明は、人間に飲料を投与することを含む、腎臓結石の管理を必要とする人間における腎臓結石の管理方法を提供し、当該方法において、前記飲料は、3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.5である。

10

【0019】

別の特定の具体例においては、本発明は、人間に飲料を投与することを含む、骨疾患の管理を必要とする人間における当該疾患の管理方法を提供し、当該方法において、前記飲料は、1～4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；3.0～7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.3～7.0である。

20

【0020】

別の特定の具体例では、本発明は、人間に飲料を投与することを含む、骨疾患の管理を必要とする人間における当該疾患の管理方法を提供し、当該方法において、前記飲料は、3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHは3.5である。

【0021】

又、本発明は、粉末混合物、濃縮物又はタブレットを含むキットを提供し、当該キットは、

(a) 製造される飲料が、1リットル当たり、1.0～4.0ミリモルのクエン酸ナトリウム、3.5～7.5ミリモルのクエン酸カリウム、15～25ミリモルのクエン酸、1～3ミリモルの水酸化マグネシウム、及び1.5～3.5ミリグラムのピリドキシンを含むものとなる量の、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム、及びピリドキシン、

30

(b) 容器用の包装材料、

(c) 容器、及び

(d) 1組の使用説明書であって、当該使用説明書に、前記粉末混合物又はタブレットを用いて飲料を調製して貯蔵する方法が記載されており、しかも、個体によって消費されるべき前記飲料の頻度と量が記載されているもの、

を含む。

40

【0022】

別の特定の具体例においては、本発明は、粉末混合物、濃縮物又はタブレットを含むキットを提供し、当該キットは、

(a) 製造される飲料が、1リットル当たり、3.33ミリモルのクエン酸ナトリウム、5.0ミリモルのクエン酸カリウム、19.67ミリモルのクエン酸、2.0ミリモルの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラムのピリドキシンを含むものとなる量の、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム、及びピリドキシン、

(b) 容器用の包装材料、

(c) 容器、及び

50

(d) 1組の使用説明書であって、当該使用説明書に、前記粉末混合物又はタブレットを用いて飲料を調製して貯蔵する方法が記載されており、しかも、個体によって消費されるべき前記飲料の頻度と量が記載されているもの、
を含む。

【0023】

ある具体例では、本発明は、

(a) 製造される飲料が、1リットル当たり、1.0～4.0ミリモルのクエン酸ナトリウム、3.5～7.5ミリモルのクエン酸カリウム、15～25ミリモルのクエン酸、1～3ミリモルの水酸化マグネシウム、及び1.5～3.5ミリグラムのピリドキシンを含むものとなる量にて、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム、及びピリドキシンを含む、粉末混合物、濃縮物又はタブレット、
10

(b) 1組の使用説明書であって、当該使用説明書に、前記粉末混合物、濃縮物又はタブレットを用いて飲料を調製して貯蔵する方法が記載されており、しかも、個体によって消費されるべき前記飲料の頻度と量が記載されているもの、
を含むキットを提供する。

【0024】

別の具体例では、本発明は、

(a) 製造される飲料が、1リットル当たり、3.33ミリモルのクエン酸ナトリウム、5.0ミリモルのクエン酸カリウム、19.67ミリモルのクエン酸、2.0ミリモルの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラムのピリドキシンを含むものとなる量にて、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム、及びピリドキシンを含む、粉末混合物、濃縮物又はタブレット、
20

(b) 1組の使用説明書であって、当該使用説明書に、前記粉末混合物又はタブレットを用いて飲料を調製して貯蔵する方法が記載されており、しかも、個体によって消費されるべき前記飲料の頻度と量が記載されているもの、
を含むキットを提供する。

【0025】

別の実施例においては、前記キットは、一回分に分けられた複数の粉末混合物、濃縮物又はタブレットと、前もって選択された量の水性液体（水など）を含み、各粉末混合物、濃縮物又はタブレットを前もって選択された量の水と混合した際に、本願明細書中の種々の具体例に記載された飲料が提供されるようになっている。前記の粉末混合物、濃縮物又はタブレットの各一回分は、前記キット内に一つずつ包装されても良い。
30

【0026】

本発明のキットは、本発明によって製造された、そのまま飲める飲料を含むことを意図している。

【0027】

本発明の付加的な態様及び利点は、以下の記載に示されており、一部は、当該記載から自明であるか、あるいは、本願明細書中に示された本発明を実施することから理解できるであろう。本発明の目的及び利点は、特に本願明細書に指摘され、請求の範囲に特定された要素及び組み合わせを用いることによって実現化され、達成される。前述の一般的な記載と、以下に続く詳細な説明の両方は、具体例を示し、説明を行うためのものであって、クレームされた発明を限定するものではないと理解されるべきである。
40

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】図1は、本発明の飲料の消費の効果を評価するための試験についての計画を示したものである。

【開示の詳細な説明】

【0029】

本開示は、腎臓結石の発生が予防され又は減少するように、臨床的に重要なクエン酸塩を個体へ搬送する量にてクエン酸塩を含む飲料を提供する。この飲料は、尿中クエン酸塩
50

増加成分と尿中シュウ酸塩 減少成分を含む。この飲料を消費することにより、尿中クエン酸塩濃度が高くなり、尿のpHが高くなり、尿中シュウ酸濃度が低くなる。本明細書中では、飲料とドリンクなる用語は、入れ替わり可能に使用されている。ある具体例では、尿中クエン酸塩とpHは増加するが、尿中カルシウムは減少する。

【0030】

ある具体例では、上記の尿中クエン酸塩増加成分は、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、及びクエン酸を含むか、これらから本質的に成るか、あるいはこれらから成り、上記の尿中シュウ酸塩減少成分は、マグネシウム塩（水酸化マグネシウム等）及びピリドキシンを含むか、これらから本質的に成るか、あるいはこれらから成る。

【0031】

ある具体例においては、本開示の飲料は、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム及びピリドキシンを含む。これらの成分は、尿中クエン酸塩とpHは増加するが、他の尿の化学的性質を変更しないような量にて存在している。ある具体例では、このクエン酸塩は、クエン酸ナトリウムとクエン酸カリウムの代わりに、あるいはこれらに加えてクエン酸マグネシウムであっても良い。ある具体例では、このクエン酸塩は、クエン酸カリウムとクエン酸マグネシウムを含むか、これらから本質的に成るか、あるいはこれらから成る。

【0032】

いかなる特別な理論に拘束されることを意図するものではなく、ナトリウムカチオンは嗜好性を改良し、かつ、カリウムと全く関連しないクエン酸塩の高い濃度に適した伝達媒体を提供すると考えられる。ある具体例では、クエン酸ナトリウムの量は0.5～5ミリモル/Lであり、この間にある小数点以下第1位の全ての量であって良く、この間にある全ての範囲を含む。別の具体例では、この量は1.0～4.0ミリモル/Lである。また別の具体例では、この量は3.0～3.5ミリモル/Lである。

【0033】

ある具体例においては、この飲料はナトリウムフリーである。この具体例では、この飲料は、クエン酸カリウム、任意にクエン酸マグネシウム、クエン酸、水酸化マグネシウム及びピリドキシンを含有しても良い。

【0034】

ある具体例では、ナトリウムよりも多くのカリウムが存在する。しかしながら、カリウムの濃度は、高カリウム血症が生じるものではないようにすべきである。ある具体例では、クエン酸カリウムは3.5～7.5ミリモル/Lで存在し、この間にある小数点以下第1位の全ての量であって良く、この間にある全ての範囲を含む。別の具体例では、クエン酸カリウムは4.0～6.0ミリモル/Lで存在する。また別の具体例では、これは4.5～5.5ミリモル/Lにて存在する。

【0035】

本発明の飲料はまた、クエン酸を含む。ある具体例では、クエン酸の量は1.5～2.5ミリモル/Lであり、この間にある小数点以下第1位の全ての量であって良く、この間にある全ての範囲を含む。別の具体例では、クエン酸は1.7～2.3ミリモル/Lで存在する。

【0036】

（クエン酸、クエン酸ナトリウム、及びクエン酸カリウムから計算された）クエン酸塩の量は2.0～3.0ミリモル/Lであり、この間にある小数点以下第1位の全ての量であって良く、この間にある全ての範囲を含む。ある具体例では、上記のクエン酸塩は2.3～2.7ミリモル/Lである。

【0037】

ある具体例においては、ナトリウムの、カリウムに対する割合は1:1.1～1:2である。別の具体例では、この割合は1:1.3～1:1.7である。さらに別の具体例では、1:1.4～1:1.6である。

【0038】

腎臓結石の予防又は改善を更に助けるために、本発明の飲料は、マグネシウム化合物を

10

20

30

40

50

含有する。マグネシウムは、尿中のシュウ酸塩と結合可能なカチオンであり、そのため、シュウ酸塩とカルシウムとの複合化を妨げる。ある具体例では、このマグネシウム化合物は、水酸化マグネシウムである。ある具体例では、水酸化マグネシウムに加えて、あるいは水酸化マグネシウムの代わりに、クエン酸マグネシウムを使用することができる。水酸化マグネシウムの量は1～3ミリモル/Lであり、この間にある小数点以下第1位の全ての量であって良く、この間にある全ての範囲を含む。ある具体例では、この量は1.5～2.5ミリモル/Lである。

【0039】

本発明の飲料はまた、ピリドキシン(ビタミンB6)を含む。ピリドキシンの量は1.5～3.5ミリグラム/Lであり、この間にある小数点以下第1位の全ての量であって良く、この間にある全ての範囲を含む。ある具体例では、この量は2～3ミリグラム/Lである。

10

【0040】

ある具体例においては、本発明の飲料はカルシウムを一切含有しない。他の具体例では、前記飲料は、0.1、0.05又は0.01ミリモル/L未満のカルシウムを含有する。ある具体例では、カルシウムはもっと多く、即ち、2.5ミリモル/Lまでであっても良い。

【0041】

上記成分を混合した際の組成物のpHは、約3.5である。これは一般的には3.4～3.7であり、この間にある小数点以下第1位の全ての値である。これはもっと高く3.5～7.0のpHに調整することができ、この間にある小数点以下第1位の全ての値であり、この間にある全ての範囲を含む。ある具体例では、これは3.4～4.0である。

20

【0042】

ある具体例では、前記飲料のカロリー含有量は1未満である。ある具体例では、当該カロリー含有量は0である。別の具体例では、この飲料は5カロリー未満である(それゆえ、「カロリーフリー」であると考えることができる)。別の具体例では、これは低カロリー飲料である。ここで使用されている「低カロリー」なる用語は、40カロリー以下を意味している。この他の具体例では、カロリー含有量は1～40カロリーであり、この間にある全ての整数及び範囲である。他の具体例では、このドリンクは、40カロリー以上であっても良い。

30

【0043】

いろいろな香料及び/又は着色料を、要望により前記飲料に添加することができる。ある具体例では、着色料、香料又は他の添加物は、当該ドリンクにいかなるカロリー値を追加せず、しかも、本願明細書に記載されたナトリウム、カリウム又はクエン酸塩パラメーターを変更しない。香料は、天然のものであっても人工的なものであっても良い。適した香料の具体例としては、レモン、オレンジ、バナナ、ストロベリー、他のフルーツ、フルーツポンチ等が挙げられる。

【0044】

ある具体例では、本発明の組成物はまた、ビタミン、ミネラル、フィチン酸塩及び/又はアミノ酸、又は他の栄養素を含むことができる。適したビタミンとしては、ビタミンB1、ビタミンB2、ナイアシンアミド、ビタミンB12、葉酸、ビタミンC、及びビタミンEが挙げられる。適したミネラルとしては、鉄、亜鉛、バナジウム、セレン、クロム、ホウ素、カリウム、マンガン、銅及びマグネシウムが挙げられる。適したアミノ酸としては、リシン、イソロイシン、ロイシン、スレオニン、バリン、トリプトファン、フェニルアラニン、メチオニン及びL-セレノメチオニンが挙げられる。更に、湿潤剤もまた、食感を良くするために含まれても良い。ある具体例では、前記飲料は、透明なドリンク又は、半透明のドリンクである。

40

【0045】

いかなる特別な理論に拘束されることを意図するものではなく、尿中クエン酸の増加及び/又は尿中カルシウムの減少は、少なくとも一部分において「アルカリとしてのクエン

50

酸塩 (citrate-as-alkali)」効果により得られるものと考えられる。本発明の組成物の有機アニオンは、ナトリウムやカリウム等のプラスに帶電したイオン (カチオン) を伴う。それゆえ、プロトンの代わりに (酢酸又はクエン酸のような有機酸の場合であるように)、カルボキシルは、プロトンを与えることなく重炭酸塩を生じ、体内で他のプロトンを中和可能な塩基の網形成をもたらし、血液 pH の増加と、その後の尿 pH 及び尿中クエン酸塩の増加をもたらす。血液重炭酸塩は、腎臓によって容易に排出されるので、尿 pH が増加する一方、血液の pH は、わずかしか変化しない。我々は、このことを「アルカリとしてのクエン酸塩」 血液 pH、尿中クエン酸塩、尿 pH の増加をもたらし、それにより腎臓結石生成の減少をもたらす摂取クエン酸塩の形態 と呼ぶ。

【0046】

10

ある具体例では、尿 pH を増加させるのに寄与する他の薬剤を添加することができる。例えば、リンゴ酸塩又は有機アニオンが添加されても良い。

【0047】

ある具体例では、本発明の飲料は、尿のクエン酸塩又はシユウ酸塩含有量や、ナトリウムのカリウムに対する割合に影響を及ぼさずに、当該飲料の匂いや外観を高めることができ、可能な薬剤を含有しても良い。これらの薬剤のことを、本願明細書では「非活性」薬剤と呼ぶ。ある具体例では、この非活性薬剤は、ナトリウム又はカリウム含有量を変化させない。ある具体例では、この非活性薬剤は、ナトリウム又はカリウム含有量を 0.1% 以上変化させない。

【0048】

20

前記飲料は、0.5、1 又は 2 リットルまでのポーションを含む適した大きさのボトル、カン、厚紙パッケージ等の適した容器内に包装されても良い。この飲料は、無菌包装され、常温 (一般的には 65 ~ 75 F) 又は冷藏温度で保存することができる。

【0049】

ある具体例では、飲料の代わりに、上記の配合の全ては、粉末混合物、濃縮液 (濃縮物) 又はタブレットの形態で提供できる。ある具体例では、本発明は、適当な液体 (水等) と混合又は希釈 (濃縮物である場合) した際に、本発明の前記飲料を提供する粉末混合物、濃縮液又はタブレットを含むキットを提供する。このキットはまた、前記粉末混合物、濃縮物又はタブレットから飲料を調製することに関する、及び (例えば 24 時間の間の) 消費に関する 1 組の使用説明書を含んでも良い。この 1 組の使用説明書は、24 時間 (又は他の選択された) 期間の間に消費されるべき飲料の頻度と量を提供することができる。この 1 組の使用説明書はまた、貯蔵の好ましい方法を提供しても良い。前記粉末混合物、濃縮物及びタブレットは、適した包装体 例えば粉末混合物用の紙パッケージ又はパウチ、カートン、ボトル、容器、又は濃縮物用の箱、タブレット用のプリスター・パッケージ等

内に包装することができる。前記粉末混合物、濃縮物又はタブレットは、予め選択された量の飲料となるように分けられても良い。例えば、前記粉末混合物、濃縮物又はタブレットは、1/4 リットル、1/2 リットル又は 1 リットルの飲料となるように分けることができる。更に、キットは、粉末混合物の多数のパウチと、プリスター・パッケージされたタブレットの 1 枚以上のシートを含んでも良い。タブレットという用語には、ビル、カブレット等を含む粉末製剤のあらゆる成形形態が含まれる。前記キットはまた、前記飲料を製造するための液体を含有しても良い。例えば、このキットは、粉末混合物、濃縮物又はタブレットを添加するために測定された量の液体を含有することができる。包装は、前記粉末混合物、濃縮物又はタブレットが一つの区画内にあり、他の区画内に測定された量の液体があるような区画に分けることができる。これらの区画の間に有する仕切りは、内容物が外部に曝される又は曝されないように穴あけ又は除去でき、これによって、2 つの区画の内容物が混合できるようになっていても良い。このような包装は、1 日、1 週間又は 1 か月間等の供給量を一緒に包装するのに適したポーション内にあっても良い。

【0050】

ある具体例では、本開示の前記飲料は、カロリーフリーで、しかもカルシウムフリーの飲料を提供する。前記飲料の 1 ~ 2 リットルが、他の化学物質に影響を及ぼさずに、尿中

30

40

50

クエン酸塩濃度を増加させ、尿中シュウ酸塩濃度を減少させるために、24時間かけて都合よく消費できる。このドリンクは、腎臓結石と診断された人や、結石が大きくなるリスクのある人や、一般的に腎臓結石の予防が必要な人に対して有用である。このドリンクはまた、喉の渇きを癒すものとして一般的な消費に適している。この飲料は、人間 全ての年齢の大人と子供の両方に消費されても良い。又、これは動物による消費にも使用可能である。これは、尿中クエン酸塩濃度の増加、尿pHの上昇、又は尿中シュウ酸塩濃度の減少を必要とする個体に使用されても良い。又、診断された疾患状態がわかっていない個体や、骨疾患にかかった個体を含む、疾患状態（診断がなされたか、なされていない）の個体に使用されても良い。

【0051】

10

ある具体例では、本開示は、消費者に対して感覚刺激的に受容可能で、しかも、1リットルパッケージ／容器内にて、1～4ミリモルのクエン酸ナトリウム、4～6ミリモルのクエン酸カリウム、15～25ミリモルのクエン酸、1.5～3.5ミリグラムのピリドキシン、及び1～3ミリモルの水酸化マグネシウムを消費者に提供する飲料を提供する。ある具体例では、1リットルの飲料は、他のいかなる塩も含有しない。ある具体例では、1リットルの飲料は、他のナトリウム又はカリウム塩も、他のクエン酸塩も含有せず、尿中のシュウ酸塩の量を変える他のいかなる薬剤も含有しない。着色剤や香料等の非活性薬剤が、前記飲料に添加されても良い。この飲料は、カロリーフリー、低カロリーであっても良く、40カロリー以上であっても良い。

【0052】

20

また別の具体例においては、本開示は、消費者に対して感覚刺激的に受容可能で、しかも、1リットルパッケージ／容器内にて、3～3.5ミリモルのクエン酸ナトリウム、4.5～5.5ミリモルのクエン酸カリウム、18～22ミリモルのクエン酸、2～3ミリグラムのピリドキシン、及び1.5～2.5ミリモルの水酸化マグネシウムを消費者に提供する飲料を提供する。ある具体例では、1リットルの飲料は、他のナトリウム又はカリウム塩も、他のクエン酸塩も含有せず、尿中のシュウ酸塩の量を変える他のいかなる薬剤も含有しない。しかしながら、着色剤や香料等の非活性薬剤が、前記飲料に添加されても良い。この飲料は、カロリーフリー、低カロリーであっても良く、40カロリー以上であっても良い。

【0053】

30

本開示はまた、腎臓結石の発生を予防するか、あるいは減少させるための方法を提供する。この方法は、腎臓結石の生成を減少又は予防するのに充分な量にて、本発明の飲料を個体に提供することを含む。本発明の飲料は、尿中クエン酸塩と尿pHを高めることによって、腎臓結石生成に対して歓迎されない尿を作るための尿組成を変更すると考えられる。又、本発明の飲料は、尿中シュウ酸塩濃度を低下させる。ある具体例では、個体は、1日（24時間）当たり1～2リットルの前記飲料を消費する。

【0054】

本発明の組成物はまた、骨ミネラル密度を改良し、それによって骨粗鬆症、骨質減少及び転移骨癌の治療、予防又は減少のために使用することもできる。ある具体例では、この組成物は、慢性腎不全の治療、予防又は減少に使用できる。

40

【0055】

ある具体例では、前記飲料は、0.1%～10%の甘味料を含有しても良く、この間にある小数点以下第1位の全てのパーセンテージであって良い。この甘味料は、栄養物及び非栄養物、天然物及び人工物又は合成物であっても良い。このような甘味料は、従来技術において良く知られている。

【0056】

いくつかの態様及び具体例において、本開示は以下のものを提供する。

【0057】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シュウ酸塩減少成分から本質的に成る、カロリーフリーで、カルシウムフリーの飲料。

50

【0058】

1.0~4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム、3.5~7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム、15~25ミリモル/Lのクエン酸、1~3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び1.5~3.5ミリグラム/Lのピリドキシンから本質的に成る、カロリーフリーで、カルシウムフリーの飲料であって、当該飲料のpHが3.3~7.0であるもの。

【0059】

飲料を個体に提供することによって、尿中クエン酸塩を増加させ、尿中シウ酸塩を減少させる方法であって、前記飲料が、1.0~4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム、3.5~7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム、15~25ミリモル/Lのクエン酸、1~3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び1.5~3.5ミリグラム/Lのピリドキシンから本質的に成り、当該飲料のpHが3.3~7.0である方法。10

【0060】

飲料を個体に提供することによって、腎臓結石の発生を予防、あるいは減少させるための方法であって、前記飲料が、尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、1~2リットルの量の前記飲料が、24時間の間に個体により消費される方法。

【0061】

製造される飲料が、1リットル当たり、1.0~4.0ミリモルのクエン酸ナトリウム、3.5~7.5ミリモルのクエン酸カリウム、15~25ミリモルのクエン酸、1~3ミリモルの水酸化マグネシウム、及び1.5~3.5ミリグラムのピリドキシンを含むものとなる量の、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム、及びピリドキシンを含む、粉末混合物、濃縮物又はタブレットで、容器内に包装されているものと、20

1組の使用説明書であって、当該使用説明書に、前記粉末混合物又はタブレットを用いて飲料を調製して貯蔵する方法が記載されており、しかも、個体によって消費されるべき前記飲料の頻度と量が記載されているもの、
を含むキット。

【0062】

本開示のいくつかの特殊な態様の実施例が、以下に提供される。

【0063】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含む飲料。30

【0064】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、前記尿中クエン酸塩増加成分がクエン酸ナトリウムを含む飲料。

【0065】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、前記尿中クエン酸塩増加成分がクエン酸カリウムを含む飲料。

【0066】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、前記尿中クエン酸塩増加成分がクエン酸マグネシウムを含む飲料。40

【0067】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、前記尿中クエン酸塩増加成分が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸マグネシウム及びこれらの配合物から成るグループより選ばれたものである飲料。

【0068】

クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸マグネシウム、クエン酸、ピリドキシン及びこれらの配合物を含む飲料。

【0069】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、前記シウ酸塩減少成分がマグネシウム塩である飲料。50

【0070】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、前記シウ酸塩減少成分がマグネシウム塩であり、しかも、前記マグネシウム塩が水酸化マグネシウムである飲料。

【0071】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、前記シウ酸塩減少成分が、マグネシウム、ピリドキシン及びこれらの配合物から成るグループより選ばれたものである飲料。

【0072】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含み、更にビタミン、ミネラル、フィチン酸塩、アミノ酸及びこれらの配合物を含む飲料。

10

【0073】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含む、カロリーフリー飲料。

【0074】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含む、カルシウムフリー飲料。

【0075】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含む飲料を投与することを含む、腎臓結石疾患の管理を必要とする人間における当該疾患の管理方法。

【0076】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シウ酸塩減少成分を含む飲料を投与することを含む、骨疾患の管理を必要とする人間における当該疾患の管理方法。

20

【0077】

クエン酸塩、マグネシウム、及びピリドキシンを含む飲料。

【0078】

クエン酸塩、マグネシウム、及びピリドキシンを含み、クエン酸塩イオンの源が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸マグネシウム及びこれらの配合物から成るグループより選ばれたものである飲料。

【0079】

クエン酸塩、マグネシウム、及びピリドキシンを含み、マグネシウムの源が、水酸化マグネシウム又はクエン酸マグネシウムである飲料。

【0080】

30

- (1) 1.0 ~ 4.0 ミリモル/L のクエン酸ナトリウム、
- (2) 3.0 ~ 7.5 ミリモル/L のクエン酸カリウム、
- (3) 15 ~ 25 ミリモル/L のクエン酸、
- (4) 1 ~ 3 ミリモル/L の水酸化マグネシウム、及び
- (5) 1.5 ~ 3.5 ミリグラム/L のピリドキシン

を含む飲料で、当該飲料の pH が 3.3 ~ 7.0 であることを特徴とする飲料。

【0081】

- (1) 3.33 ミリモル/L のクエン酸ナトリウム、
- (2) 5.0 ミリモル/L のクエン酸カリウム、
- (3) 19.67 ミリモル/L のクエン酸、
- (4) 2.0 ミリモル/L の水酸化マグネシウム、及び
- (5) 2.5 ミリグラム/L のピリドキシン

40

を含む飲料で、当該飲料の pH が 3.5 であることを特徴とする飲料。

【0082】

1.0 ~ 4.0 ミリモル/L のクエン酸ナトリウム； 3.0 ~ 7.5 ミリモル/L のクエン酸カリウム； 15 ~ 25 ミリモル/L のクエン酸； 1 ~ 3 ミリモル/L の水酸化マグネシウム； 及び 1.5 ~ 3.5 ミリグラム/L のピリドキシンを含む飲料で、当該飲料の pH が 3.3 ~ 7.0 であり、当該飲料がカルシウムフリーであるもの。

【0083】

- 1.0 ~ 4.0 ミリモル/L のクエン酸ナトリウム； 3.0 ~ 7.5 ミリモル/L のク

50

エン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含む飲料で、当該飲料のpHが3.3～7.0であり、しかも、当該飲料がカロリーフリーであるもの。

【0084】

3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含む飲料で、当該飲料のpHが3.5であり、しかも、当該飲料がカルシウムフリーであるもの。

【0085】

3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含む飲料で、当該飲料のpHが3.5であり、しかも、当該飲料がカロリーフリーであるもの。

【0086】

個体に飲料を提供することによって、尿中クエン酸塩を増加させ、尿中シュウ酸塩を減少させるための方法で、前記飲料が、1～4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；3.0～7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHが3.3～7.0である方法。

【0087】

個体に飲料を提供することによって、尿中クエン酸塩を増加させ、尿中シュウ酸塩を減少させるための方法で、前記飲料が、3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHが3.5である方法。

【0088】

人間に飲料を投与することを含む、腎臓結石の管理を必要とする人間における腎臓結石の管理方法で、前記飲料が、1～4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；3.0～7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHが3.3～7.0である方法。

【0089】

人間に飲料を投与することを含む、腎臓結石の管理を必要とする人間における腎臓結石の管理方法で、前記飲料が、3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHが3.5である方法。

【0090】

人間に飲料を投与することを含む、骨疾患の管理を必要とする人間における骨疾患の管理方法で、前記飲料が、1～4.0ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；3.0～7.5ミリモル/Lのクエン酸カリウム；15～25ミリモル/Lのクエン酸；1～3ミリモル/Lの水酸化マグネシウム；及び1.5～3.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHが3.3～7.0である方法。

【0091】

人間に飲料を投与することを含む、骨疾患の管理を必要とする人間における骨疾患の管理方法で、前記飲料が、3.33ミリモル/Lのクエン酸ナトリウム；5.0ミリモル/Lのクエン酸カリウム；19.67ミリモル/Lのクエン酸；2.0ミリモル/Lの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラム/Lのピリドキシンを含み、当該飲料のpHが3.5である方法。

【0092】

10

20

30

40

50

粉末混合物、濃縮物又はタブレットを含むキットで、

(a) 製造される飲料が、1リットル当たり、1.0~4.0ミリモルのクエン酸ナトリウム、3.5~7.5ミリモルのクエン酸カリウム、15~25ミリモルのクエン酸、1~3ミリモルの水酸化マグネシウム、及び1.5~3.5ミリグラムのピリドキシンを含むものとなる量の、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム、及びピリドキシン、

(b) 容器用の包装材料、

(c) 容器、及び

(d) 1組の使用説明書であって、当該使用説明書に、前記粉末混合物又はタブレットを用いて飲料を調製して貯蔵する方法が記載されており、しかも、個体によって消費されるべき前記飲料の頻度と量が記載されているもの、

を含むキット。

【0093】

粉末混合物、濃縮物又はタブレットを含むキットで、

(a) 製造される飲料が、1リットル当たり、3.33ミリモルのクエン酸ナトリウム、5.0ミリモルのクエン酸カリウム、19.67ミリモルのクエン酸、2.0ミリモルの水酸化マグネシウム、及び2.5ミリグラムのピリドキシンを含むものとなる量の、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸、水酸化マグネシウム、及びピリドキシン、

(b) 容器用の包装材料、

(c) 容器、及び

(d) 1組の使用説明書であって、当該使用説明書に、前記粉末混合物又はタブレットを用いて飲料を調製して貯蔵する方法が記載されており、しかも、個体によって消費されるべき前記飲料の頻度と量が記載されているもの、

を含むキット。

【0094】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シュウ酸塩減少成分を含む飲料濃縮物。

【0095】

尿中クエン酸塩増加成分と尿中シュウ酸塩減少成分を含み、前記尿中増加成分が、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸マグネシウム及びこれらの配合物から成るグループより選ばれたものである飲料濃縮物。

【0096】

以下の実施例は、実例となる具体例を提供するものであり、決して限定されることを意図するものではない。

【実施例】

【0097】

実施例 1

この実施例には、飲料の摂取から得られた、尿組成についての結果が示されている。偽薬制御された試験を行い、この試験においては、2リットルの水（偽薬）を飲んで24時間の尿サンプルを採取し、その後、2リットルの本発明の飲料を飲んでその後の24時間の尿サンプルを採取した。この試験のために従ったプロトコルが、図1に示されている。中止期（Washout phase）は、偽薬期と実験期の間にある。中止期の間、食事は制約しなかった（個人が、好きなものを消費したことを意味する）。上記の飲料は、以下の組成を有していた。

クエン酸ナトリウム 3.33ミリモル/リットル

クエン酸カリウム 5.0ミリモル/リットル

クエン酸 19.67ミリモル/リットル

Mg(OH)₂ 2.0ミリモル/リットル

ピリドキシン 2.5ミリグラム/リットル

【0098】

10

20

30

40

50

上記組成物の pH は 3.5 であった。10人の参加者に上記の試験を実施し、各人について、pH、クエン酸塩及びカリウムのかなりの増加と、カルシウム及び尿酸の過飽和 (SSUA) のかなりの減少が観察された。データ(平均値)が、以下の表に示されている。

【0099】

【表1】

尿パラメーター	偽薬	本製剤	統計上の有意性
カルシウム	206.1 mg/日	158.6 mg/日	0.04
クエン酸塩	616.4 mg/日	945.1 mg/日	<0.0001
pH	6.33	6.97	0.0003
尿酸の過飽和 (SSUA)	0.37	0.12	0.02
カリウム	74.7 mEq/日	96.7 mEq/日	0.001

10

【0100】

クエン酸塩の増加とカルシウムの減少の両方は、前記の飲料が、カルシウム結石形成者に与えられた場合に、シュウ酸カルシウム結石が生成する可能性を減少させることを示しているものと考えられる。pHの増加とSSUAの減少は、前記の飲料が、尿酸結石形成者に与えられた場合に、尿酸結石が生成する可能性を減少させることを示している。pHの増加は、前記の飲料が、シスチン結石形成者に与えられた場合に、シスチン結石が生成する可能性を減少させることを示している。カリウムの増加は、上記の参加者たちが、前記飲料中のカリウムを「吸収」し、試験の間、指示に従ったことを意味している(もし、彼らが、前記飲料を正しい量で飲まなかった場合には、カリウムは変化しなかったであろう)。

20

30

【図1】

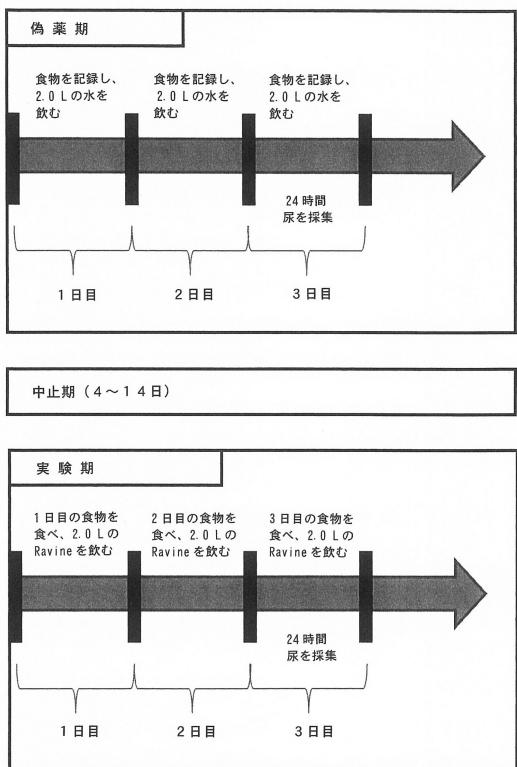


FIGURE 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4415 (2006.01)	A 6 1 K 31/4415
A 6 1 K 33/08 (2006.01)	A 6 1 K 33/08
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12

(73)特許権者 506115514

ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94607-5200, オークランド, フランクリン ストリート 1111, 12番 フロア

(74)代理人 110000475

特許業務法人みのり特許事務所

(72)発明者 ゴールドファーブ, デイヴィッド, エス.

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10706、ヘイスティングス オン ハドソン、ラヴィーン
 ドライブ 11

(72)発明者 アイズナー, ブライアン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02494、ニーダム、パークー ロード 60

(72)発明者 アスプリン, ジョン

アメリカ合衆国、イリノイ州 60614、シカゴ、ノース オノレ ストリート 2014

(72)発明者 ストーラー, マーシャル, エル.

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94116、サンフランシスコ、ロペス アヴェニュー
 50

審査官 平林 由利子

(56)参考文献 特表平07-501685 (JP, A)

特表2010-527590 (JP, A)

英国特許出願公告第01403900 (GB, A)

Frang, D., Fifteen-year experience with Magurlit in the treatment of patients with uric acid calculi, Therapia Hungarica, 1986年, Vol.34, No.1, pp.26-34

Frang, D., A comparative study of three different citrate combinations of litholytic action, International Urology and Nephrology, 1978年, Vol.10, No.3, pp.195-199

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 23 L 2/00 - 2/84

A 23 L 33/00 - 33/29

A 61 K 31/00 - 33/44

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)

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