

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4959895号  
(P4959895)

(45) 発行日 平成24年6月27日 (2012.6.27)

(24) 登録日 平成24年3月30日 (2012.3.30)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/16	(2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 31/07	(2006.01)	A 6 1 K 31/07
A 6 1 K 31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 31/355	(2006.01)	A 6 1 K 31/355
A 6 1 K 31/375	(2006.01)	A 6 1 K 31/375

請求項の数 26 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-551450 (P2001-551450)	(73) 特許権者	502229288
(86) (22) 出願日	平成13年1月8日 (2001.1.8)		ドクター ゲルゲリイ アンド カンパニ
(65) 公表番号	特表2003-519649 (P2003-519649A)		ー
(43) 公表日	平成15年6月24日 (2003.6.24)		オーストリア国 エー-1053 ウィー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/000096		ン、ガルテンガッセ 8
(87) 国際公開番号	W02001/051026	(74) 代理人	100060690
(87) 国際公開日	平成13年7月19日 (2001.7.19)		弁理士 瀧野 秀雄
審査請求日	平成19年9月21日 (2007.9.21)	(72) 発明者	ゲルゲリイ、ゲルハルト
(31) 優先権主張番号	0033/00		オーストリア国 エー-1053 ウィー
(32) 優先日	平成12年1月10日 (2000.1.10)		ン、ガルテンガッセ 8
(33) 優先権主張国	スイス (CH)	(72) 発明者	ゲルゲリイ、イルムガルド
(31) 優先権主張番号	00101924.9		オーストリア国 エー-1053 ウィー
(32) 優先日	平成12年2月1日 (2000.2.1)		ン、ガルテンガッセ 8
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	審査官	岩下 直人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インスタント顆粒およびその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも2つの相異なる可溶性キャリア物質の粒子の表面が、少なくとも1つの活性物質を含む少なくとも1つの層で被覆されている、インスタント顆粒形態の医薬調合物であって、

第1のキャリア物質が、58～100g/100mLの嵩密度を有するキャリア物質から選ばれ、かつ前記第1のキャリア物質が、全キャリア物質の50～80重量%を構成し、

第2のキャリア物質が、30～55g/100mLの嵩密度を有するキャリア物質から選ばれ、

キャリア物質100重量部あたり、前記活性物質が全部で50～120重量部存在することを特徴とする医薬調合物。

【請求項 2】

キャリア物質100重量部あたり、前記活性物質が全部で60～100重量部存在することを特徴とする請求項1に記載の医薬調合物。

【請求項 3】

前記第1のキャリア物質が、糖アルコール、ショ糖、水素化マルトース、ラクトース、食べられる有機酸の可溶性アルカリ塩からなる群から選ばれ、前記第2のキャリア物質が、糖アルコール、加水分解されたデンプン生成物、噴霧乾燥されたショ糖からなる群から選ばれることを特徴とする請求項1又は2に記載の医薬調合物。

## 【請求項 4】

前記第 1 のキャリア物質としての前記糖アルコールが、ソルビトール、マンニトールからなる群から選ばれ、前記第 2 のキャリア物質としての前記糖アルコールが、ソルビトール、マンニトール、キシリトールからなる群から選ばれ、前記加水分解されたデンプン生成物がマルトデキストリン、可溶性コーンシロップ固体、乾燥グルコースシロップを含むデンプン糖からなる群から選ばれることを特徴とする請求項 3 に記載の医薬調合物。

## 【請求項 5】

L - イソロイシン、L - ロイシン、L - バリンからなる群から選ばれる 1 つの活性物質又は全活性物質の粒径分布は、0.3 mm 超が最大 15 重量%、0.1 ~ 0.3 mm が 70 ~ 95 重量%、0.1 mm 未満が 1 ~ 20 重量%であることを特徴とする請求項 1 ~ 4

10

## 【請求項 6】

L - フェニルアラニン、L - ヒスチジン、L - メチオニン、L - トレオニン、L - トリプトファン、L - チロシンからなる群から選ばれる 1 つの活性物質又は全活性物質の粒径分布は、0.3 mm 超が最大 5 重量%、0.1 ~ 0.3 mm が 30 ~ 90 重量%、0.1 mm 未満が 5 ~ 60 重量%であることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のうちいずれか 1 項に記載の医薬調合物。

## 【請求項 7】

L - リシンアセテートの粒径分布は、0.3 mm 超が 5 ~ 30 重量%、0.1 ~ 0.3 mm が 30 ~ 70 重量%、0.1 mm 未満が最大 25 重量%であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のうちいずれか 1 項に記載の医薬調合物。

20

## 【請求項 8】

75 mL の水中に懸濁させた前記医薬調合物 8 ~ 9 g からなる 1 回分の服用量において、該医薬調合物の少なくとも 80 重量%相当分が 10 分間懸濁を維持することを特徴とする請求項 1 ~ 7 のうちいずれか 1 項に記載の医薬調合物。

## 【請求項 9】

少なくとも 1 つのアミノ酸、すなわち L - バリン、L - イソロイシン、L - チロシン、L - トレオニン、L - メチオニン、L - リシン又はその塩、L - ロイシン、L - ヒスチジン、L - トリプトファン、L - フェニルアラニン、アスパラギン酸アルギニン、又はそれらの混合物が活性物質として存在していることを特徴とする請求項 1 ~ 8 のうちいずれか 1 項に記載の医薬調合物。

30

## 【請求項 10】

- 1 サッシュ中に、
- 1800 ~ 2700 mg の L - バリン、
- 750 ~ 1200 mg の L - イソロイシン、
- 1000 ~ 1500 mg の L - チロシン、
- 800 ~ 1300 mg の L - トレオニン、
- 1200 ~ 1800 mg の L - メチオニン、
- 800 ~ 1500 mg の L - リシン、

からなる混合物が、1 日あたり 1 ~ 3 回分の服用量中に含まれることを特徴とする請求項 9 に記載の医薬調合物。

40

## 【請求項 11】

前記医薬調合物が、1200 ~ 1800 mg の L - ロイシンと、600 ~ 1200 mg の L - ヒスチジンと、300 ~ 500 mg の L - トリプトファンと、900 ~ 1400 mg の L - フェニルアラニンと、のアミノ酸のうち少なくとも 1 つをさらに含んでいることを特徴とする請求項 10 に記載の医薬調合物。

## 【請求項 12】

前記 1 サッシュの医薬調合物を 17 の水 75 mL 中で 30 秒間攪拌した後の懸濁粒子の粒径分布が、粒径が 0.3 mm 未満が 80 ~ 90 重量%、0.09 mm 未満が 40 ~ 60 重量%、0.01 mm 未満が 5 ~ 20 重量%であることを特徴とする請求項 10 又は 1

50

1 に記載の医薬調合物。

【請求項 13】

食べられる有機酸、食べられる有機酸の少なくとも1つの塩、界面活性剤、乳化剤、甘味料、フレーバー、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 又はトリクエン酸ナトリウムを含む味隠蔽化合物、糖エステル、ホスホリピド、ポリソルベート又は水素化ひまし油を含む懸濁補助剤、ラウリル硫酸ナトリウム又は琥珀酸硫ジオクチルを含む陰イオン界面活性剤のうちの少なくとも1つを含むことを特徴とする請求項1～12のうちいずれか1項に記載の医薬調合物。

【請求項 14】

酸化防止剤と、B-ビタミン、葉酸、ビオチン、パントテン酸カルシウムを含むビタミンと、レチノール、コレカルシフェロール(ビタミンA、DとE)を含む脂肪可溶性ビタミンと、セレン、クロム、マンガン、モリブデン、亜鉛、鉄のうちの少なくとも一つを含む極微量の元素と、ミネラルと、からなる群から選ばれる少なくとも1つの成分が活性物質として存在することを特徴とする請求項1～13のうちいずれか1項に記載の医薬調合物。

10

【請求項 15】

-カロチン、アスコルビン酸、DL-トコフェロールアセテートからなる群から選ばれる少なくとも1つの酸化防止剤が存在することを特徴とする請求項14に記載の医薬調合物。

【請求項 16】

少なくとも1つの酸化防止剤と共に、前記極微量の元素及び/又はマグネシウム、カルシウムからなる群から選ばれる少なくとも1つのミネラルが存在することを特徴とする請求項15に記載の医薬調合物。

20

【請求項 17】

水、エタノール、エタノール/水の混合物、バインダー溶液からなる群から選ばれる少なくとも1つの液体又はそれらの混合物の全量の少なくとも一部で第1のキャリア物質の粒子を湿らせ、その後、(1)顆粒状又は粉末状の活性物質の少なくとも一部、(2)前記液体の残部、及び(3)第2のキャリア物質の粒子を順々に添加した後に乾燥させ、最後に、粉碎及び/又はふるいにかけて所望の粒径サイズを有する顆粒を得る、医薬調合物を調整する調整方法であって、

30

前記(1)～(3)の添加工程のうちの少なくとも1つの工程及び前記乾燥工程が真空混合機の中で行われることを特徴とする請求項1～16のうちいずれか1項に記載の医薬調合物を調製する調製方法。

【請求項 18】

前記(3)の工程の後に(4)活性物質の残部を添加して乾燥させ、その後、粉碎及び/又はふるいにかけて所望の粒径サイズを有する顆粒を得ることを特徴とする請求項17に記載の医薬調合物を調製する調製方法。

【請求項 19】

前記液体が、キャリア物質と活性物質の全重量の1～10重量%に相当する量用いられることを特徴とする請求項17又は18に記載の調製方法。

40

【請求項 20】

前記工程(2)乃至(4)の前、又は前記工程(2)乃至(4)中に、調製中の調合物を一部乾燥することを特徴とする請求項17～19のうち何れか1項に記載の調製方法。

【請求項 21】

第1のキャリア物質の少なくとも80重量%からなる全キャリア物質の60～80重量%が、前記液体の10～25重量%で湿らされ、その後、(1)全キャリア物質100重量部あたり、50～120重量部の量の1つ又は2つ以上の活性物質、(2)前記液体の残部、(3)キャリア物質の残部、(4)活性物質の残部が順々に添加されることを特徴とする請求項17～20のうちいずれか1項に記載の調製方法。

50

## 【請求項 2 2】

前記(1)の添加工程において、全キャリア物質100重量部あたり60～100重量部の量の1以上の活性物質を添加することを特徴とする請求項21に記載の調製方法。

## 【請求項 2 3】

水、エタノール、エタノール/水の混合物又はバインダー水溶液からなる群から選ばれる液体の全量の少なくとも一部で第1のキャリア物質の粒子を湿らせ、その後、(1)顆粒状又は粉末状の活性物質の少なくとも一部、(2)前記液体の残部、(3)第2のキャリア物質の粒子、を順々に添加し、その後、このようにして得られた混合物を一部だけ乾燥し、次いで、食べられる有機酸、食べられる有機酸の塩の少なくとも1つ、界面活性剤、乳化剤、甘味料、フレーバー又は風味料、懸濁補助剤、更なる活性物質、のうち少なくとも1つを添加して乾燥させ、最後に、粉碎及び/又はふるいにかけて所望の粒径サイズを有する顆粒とされることを特徴とする請求項1～16のうちいずれか1項に記載の医薬調合物を調製する調製方法。

10

## 【請求項 2 4】

前記(3)の工程の後に界面活性剤を添加した後、得られた混合物を一部だけ乾燥し、前記界面活性剤及び/又は懸濁補助剤が、糖エステル、ホスホリピド、ポリソルベート、水素化ひまし油、及び陰イオン界面活性剤からなる群から選ばれることを特徴とする請求項23に記載の調製方法。

## 【請求項 2 5】

前記更なる活性物質が、L-リシン及び/又はアスパラギン酸アルギニンを含むことを特徴とする請求項23又は24に記載の調製方法。

20

## 【請求項 2 6】

少なくとも1つの前記工程が、少なくとも1回は繰り返されることを特徴とする請求項17～25のうちいずれか1項に記載の調製方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 技術分野

本発明は、本願請求項1の前文に記載のように、インスタント顆粒の形態を有する医薬調合物に関する。

## 【0002】

## 背景技術

そのような調合物は、たとえばEP-B1-232,277に記載されている。この特許文献によれば、アミノ酸(すなわち、実施例1のトリプトファン)を活性物質として処理できること、あるいは複数の活性物質(すなわち、腎臓病患者にとって問題となる、酸を含むキャリア物質に適用される実施例2のビタミンやミネラル塩)が処理できることが論議されている。また、比較的大量の活性物質を定着させるために、バインダー溶液によって、複数の層を、可溶性炭水化物の顆粒状キャリア物質に適用できることが述べられている。

30

## 【0003】

特にアミノ酸の場合、特別な方策がとられない限り、上記の技術は適用が制限されている。とりわけ、上記EP-B1-232,277に記載されている例で使用されているよりも多量の活性物質や非常にかさばった活性物質に関して、炭水化物キャリア上の活性物質は、バインダー層単独によってでは十分に定着されず、あまりにも多量の活性物質が遊離して残留することが見いだされており、その結果、望ましい懸濁特性も生成物の流動性も満足に得られなかった。

40

## 【0004】

キャリア100重量部に対して、60～100重量部の量の活性物質の場合、バインダーを繰り返し用いると、活性物質の望ましくない凝集が発生し、これにより、水中への導入時に、望ましい懸濁はもはや得られず、粒子は底に沈むか、あるいは水面に残留することになってしまう。

## 【0005】

50

したがって、本発明の目的は、上記EP-B1-232,277に記載された調合物を改良することであり、また、インスタント顆粒とその調製方法を提供することである。これにより、非常に多量の、また、不溶性あるいはわずかに可溶性といった、異なった活性物質、たとえば複数のアミノ酸、鎮痛薬、パラセタモールやベータ-カロチンなどの抗酸化剤をも容易に収容することができる。水中に導入後、医薬調合物は攪拌して適度な短時間の間に懸濁されねばならないし、快適な味を有していなければならないし、適度に長時間の間、懸濁液中に残留していなければならない。

【0006】

上記要請は特にアミノ酸に対して課せられるものである。なぜなら、食物のサプリメントとして使用される場合も、低たんぱく質ダイエットで生存せねばならず、多量のアミノ酸供給を必要としている腎臓病患者用の製剤として使用される場合も、アミノ酸の1回分あたりの投与量は多いからである。必須アミノ酸を供給することによって欠乏が満足に補償され、これにより、副症状が抑えられ、状況によっては透析の必要性が延期され得る。

10

【0007】

市場には、アミノ酸を含んだ含必須アミノ酸製品が、錠剤あるいはカプセルの形態で数多く出回っている。しかし、たとえば、腎臓病患者がこれらを5単位ずつ、1日3回ほど服用せねばならないとした場合、患者や消費者にとって大きな問題となる。というのは、これらの患者、多くは高齢の患者は、通常他にも数多くの、一般に錠剤の形態の薬剤を服用せねばならないからである。したがって、このアミノ酸投薬に関しては、患者が容易に服用できるように、液状形態で投与できる投与形態が望ましい。

20

【0008】

本発明の別の目的は、高薬用量の活性物質と少量の賦形剤を含み、たとえば50~100mLの少量の水中に容易に懸濁可能で、味という点からしても患者に容易に受け入れられるインスタント調合物を開発することである。すなわち、患者が容易に消費できるインスタント調合物を開発することである。

【0009】

そのような、水中に懸濁可能な製品を開発するうえでの困難さは、キャリア材料の活性物質に対する重量比と体積比に関係している。活性物質の顆粒形成だけでは目的を達成することができない。なぜなら、これは一方では、水中での分布時間内ではそれら個々の粒子に分解しない活性物質の凝集物を生じさせるからであり、したがって、この凝集物は充分には懸濁可能でなく、ガラスの底に沈むからである。他方では、活性物質は部分的には全く粒状化せず、したがって、表面に浮き、必要な懸濁液が得られないからである(比較例1参照)。

30

【0010】

賦形剤が活性物質と共に顆粒化された場合は、同様な、あるいは僅かばかり良い効果が得られる。というのはこの場合は、一方で、溶液添加によって、凝集物にとってキャリア物質が容易に可溶となる結果を与えるからであり、他方で、その結果得られる活性物質粒子の顆粒形成は、流動性製品を得るには不十分であるからである(比較例2参照)。

【0011】

顆粒化活性物質の界面活性剤として燐脂質(登録商標Epikuron)を使用することにより、顆粒化賦形剤と共に、活性物質の懸濁を向上させるが、粗い粒子が依然として懸濁中に残り、活性化化合物の一部が依然として表面に浮かぶ(比較例1a、2a参照)。

40

【0012】

所定量のバインダーを溶液に添加すると、活性物質および/またはキャリア物質を含む活性物質の粗い粒子が凝集してしまう。この場合、この凝集物を所望の粒子サイズに粉碎しても、懸濁特性はさして良くなり、水中に攪拌しても底に留まったままとなる。

【0013】

発明の開示

本発明は上記したすべての問題を解決する。すなわち、一方で、好ましくはコンパクトな

50

、および/または結晶質の、嵩密度58～100g/100mL、好ましくは60～95g/100mLの第1のキャリア物質上に、活性物質の一部だけを定着させ、他方で、かさばった、たとえば噴霧乾燥された、第2のキャリア物質を導入することにより、この第1のキャリア物質の表面上に定着されない過剰の活性物質を顆粒化する。ここで、この第2のキャリア物質とは、嵩密度30～55g/100mL、好ましくは33～50g/100mLのキャリア物質から選ばれたものであり、第1のキャリア物質よりも通常、容易におよび/または速やかに溶解するものである。好ましいキャリア物質の嵩密度と、それらキャリア物質の従来製品の粒径分布を表1に示す。

【0014】

市場に出回っている従来製品の嵩密度は、広範囲に異なる粒径分布に直接的には依存しない。

本発明の有利な実施形態、さらなる発展や改良点については、特許請求の範囲の従属項に記載されている。

【0015】

【表1】

表1

キャリア物質	嵩密度 (g/100mL)	粒径分布： 粒径が 0.5mm超 (重量%)	粒径分布： 粒径が 0.2～0.5mm (重量%)	粒径分布： 粒径が 0.2mm未満 (重量%)
第1キャリア物質				
ソルビトール	58	0	58	42
マンニトール	63	0	92	8
ラクトース	69	0	36	64
ショ糖 (細粒品)	81	0	71	29
ショ糖 (粗粒品)	88	28	68	4
水素化マルトース	90	99	1	0
トリクエン酸ナト リウム・2H <sub>2</sub> O	95	22	70	8
モノリン酸カルシウ ム・H <sub>2</sub> O	82	0	8	92
第2キャリア物質				
マルトデキストリ ン(噴霧乾燥品、 又は顆粒品)	33	16	39	45
ソルビトール (噴霧乾燥品)	45	19	77	4
マンニトール (噴霧乾燥品)	45	0	20	80
グルコースシロ ップ(乾燥品)	50	0	3	97
インスタント糖	50	9	36	55

【0016】

本発明は以下のような考察に基づいている。すなわち、少量の賦形剤使用が望ましい場合

、食事的又は医学的指示、ないしは経済的理由から、全キャリア物質 100 部に対して 60 乃至 100 重量部の、かさばった不溶性の又は僅かに可溶性の活性物質を組み合わせることを可能にする手順を見つけることが必要である、ということである。

【0017】

上記のことは、2つ又はそれ以上の段階においてキャリアを導入することにより可能となる。第1の工程において、全キャリア物質の一部、すなわち、第1キャリア物質の少なくとも80重量%、好ましくは100重量%相当分が最初にとられ、水、エタノール、エタノール/水の混合物やバインダー溶液などを添加することによって表面が湿らされる。その後、活性物質が添加され、少なくともその一部がキャリア粒子表面に定着される。第2の工程において、さらにキャリア物質を導入し、物質中にある残留水分で、或いは必要ならば水、エタノール、エタノール/水の混合物やバインダー溶液などを添加して、表面を一部溶かすことによって、残留した依然として定着されていない活性物質の粒子の、少なくともその一部が、定着され、および/または第2キャリア物質と共に顆粒化される。必要ならば、この工程は繰り返し行われる。

10

【0018】

実験により、(キャリア物質と活性物質100重量部に対して)1~10重量部、好ましくは約3~7重量部の量の液体で、最良の結果が得られることがわかった。上記下限値は、純水と実質的に不溶性ないし極く僅かに可溶性の活性物質を使用する場合に適用され、上記の平均の値は、エタノール又はエタノール/水の混合物と僅かに可溶性の活性物質を使用する場合に適用され、上記上限値は、バインダー溶液を使用する場合、とりわけ、キャリア粒子と活性物質が凝集に対して比較的敏感でない場合に適用される。

20

【0019】

初めに、意図した全液体の10~25重量%、好ましくは15~20重量%の液体を第1キャリア物質を湿らすために使用すると好都合であることがわかった。すなわち、これにより、第1キャリア物質は確実に湿らされるが、溶解現象は表面上極微量に抑えられる。もしそうでなければ、キャリア物質はそれ自身凝集する傾向をもち、均一な分布、すなわち活性物質の個々のキャリア結晶への均一な適用が困難となるからである。

【0020】

次いで、残りの液体が、残留活性物質と第2キャリア物質を湿らすために用いられる。同様な理由により、多くの場合、キャリア物質の凝集を防止するために、この残りの液体を、活性物質の粒子で既に被覆された第1キャリア物質、および第2キャリア物質添加前に活性物質に遊離粒子に分散させると好都合であることがわかった。次いで、成分の種類と手順に依って、活性物質と同様に被覆された第2キャリア物質の粒子、および/または活性物質とキャリア物質と共に顆粒化された粒子が得られる。

30

【0021】

次いで、以下に示すような調合、すなわち、キャリアの100重量部に対して、遊離-流動性で懸濁可能な顆粒が、かさばった不溶性又は僅かに可溶性の活性物質70~80重量%から得られるという調合をすることができる。

【0022】

第1の工程において、第1キャリア物質粒子の60~80%が、たとえばバインダー溶液で湿らされる。このバインダー溶液は、糖、糖アルコール、マルトデキストリン、ポリビニルピロリドンや他のヒドロコロイドから選ばれる少なくとも1つの物質のエタノール溶液又はエタノール/水溶液である。ある場合においては、粒子の望ましくない凝集を防ぐため、バインダー溶液を適用する前に、第1キャリア物質粒子をエタノール、または70:30比のエタノール/水混合物で僅かに湿らすことが好ましい。

40

【0023】

その後、活性物質の少なくとも一部、好ましくは大部分を加えて、少なくとも一部をキャリア物質の表面上に定着させる。必要に応じて液体の残り、或いは付加的な液体を加え、そして活性物質の残りの粒子を、上記付加したバインダー溶液によって湿らし、活性物質の一部で既に被覆された第1キャリア物質の粒子に、および/または互いに固定させる。

50

第1キャリア物質および/または活性物質の表面が溶解しすぎてしまう場合は、液体の残り、第2キャリア物質の粒子、および/または活性物質の残り部分の添加前あるいは添加中に、混合物を部分的に乾燥させると有利である。

【0024】

第2の工程において、第2キャリア物質を添加する。本発明の目的のためには、たとえば噴霧乾燥した、噴霧顆粒化又は凝集化した物質、たとえばソルビトール、キシリトールやマンニトールといった糖アルコール、インスタント糖(すなわち、噴霧乾燥されたショ糖)、たとえばマルトデキストリン、可溶性のコーンシロップ固体やデンプン糖(すなわち、乾燥グルコースシロップ)といったさらに加水分解されたデンプン生成物などが、その高密度、綿毛様でかさばった構造や良好な表面溶解特性の故に、第2キャリア物質として適している。マルトデキストリンを第2キャリア物質として用いる場合は、粒径分布が、粒径0.4mm超が20~25%、粒径0.1mm~0.4mmが35~65%で、粒径0.1mm未満が最大で20~35%となるものが好適である。通常、上記のように特定した第2キャリア物質は、適切な高密度を有するキャリア物質が得られるのであれば、噴霧乾燥法や噴霧顆粒形成法以外の他のプロセスによっても供給できる。

10

【0025】

物質中に既にある水分、あるいは必要に応じて導入した水分のせいで、第2キャリア粒子の表面は一部溶解しており、依然として遊離した活性物質がこの表面上に定着されている。他方では、第2キャリア粒子が、依然として定着されていない活性物質の顆粒形成のための核として働き、これにより、水中に入れられた時、この核がすばやく溶解し、活性物質の粒子が開放され、したがって良好な懸濁が得られる。キャリア物質はまた、複数の工程において導入される。もし、第2キャリア物質がより初期の段階、すなわちバッファとして作用するアミノ酸がまだ存在しない時に導入された場合、活性物質がキャリア粒子表面上に定着される前にキャリア粒子の凝集が起こってしまう。

20

【0026】

たとえば、コンパクトなソルビトールやマンニトールが第1キャリア物質として使用される。そのような糖アルコールの場合、微細粉の部分的溶解による給湿時のキャリアの凝集を防ぐために、過度な微細粉分率は避けねばならない。すなわち、好ましくは、キャリア粒子の最大で5%が0.1mmより小さい。それらは結晶の形態で、あるいは噴霧乾燥された又は顆粒化された原材料として存在する。また、以下のような粒径分布をもつショ糖(サッカロース)もキャリア物質として使用できる:

30

0.3~0.5mmのものが0~60重量%;

0.1~0.3mmのものが10~85重量%(主要なふるい分級物);と

0.1mm未満のものが0~15重量%。

【0027】

アミノ酸については、以下に示すような粒径分布が適用される:

L-イソロイシン、L-ロイシン、L-バリンのグループにおいては、0.3mm超が最大で15重量%、0.1~0.3mmが70~95重量%、0.1mm未満が1~20重量%である。L-フェニルアラニン、L-ヒスチジン、L-メチオニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-チロシンのグループにおいては、0.3mm超が最大で5重量%、0.1~0.3mmが30~90重量%、0.1mm未満が5~60重量%である。L-リシンアセテートにおいては、0.3mm超が5~30重量%、0.1~0.3mmが30~70重量%、0.1mm未満が最大で25重量%である。

40

【0028】

-カロチンやDL-トコフェロールアセテートにおいては、0.3mm超が最大で15重量%、0.1~0.3mmが70~95重量%、0.1mm未満が最大で30重量%の粒径分布である。

【0029】

懸濁を改良するために、たとえばCa(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O又はトリクエン酸ナトリウム・2H<sub>2</sub>Oなどの味改良剤および/または懸濁補助剤が用いられる。食べられる有機酸の

50

可溶性アルカリ塩などもキャリア物質として作用する。たとえば、トリクエン酸ナトリウム・ $2\text{H}_2\text{O}$ を他のキャリア物質と共に、第1キャリア物質として使用することが可能である。また、界面活性剤を使用することもできる。これには、ラウリル硫酸ナトリウムや琥珀酸硫ジオクチルといった陰イオン界面活性剤や、糖エステル、ホスホリピド、ポリソルベート、水素化ひまし油などの界面活性剤が好適である。

【0030】

味を改良するために、人工甘味料や人工風味料、酸や酸性塩などを許容量あるいは患者に許容できる量だけを、またビタミンなどを調合物に添加することができる。

【0031】

本発明においては、アスコルビン酸、B-ビタミン、葉酸、ビオチン、パントテン酸カルシウムなどのビタミン、同様に、トコフェロール、レチノール、コレカルシフェロール(ビタミンA、DとE)などの脂肪可溶性ビタミンと、必要に応じてセレン、クロム、マンガ、モリブデン、亜鉛、鉄や、マグネシウム、カルシウムといったミネラルなどの元素の極微量をアミノ酸などの活性物質と組み合わせることができる。

10

【0032】

したがって、少なくとも1つの酸化防止剤および/または活性物質としてのビタミンを、セレン、クロム、マンガ、モリブデン、亜鉛、鉄、および/またはマグネシウム、カルシウムといったミネラルなどの元素の極微量と共に適用することができる。

【0033】

特定の調合物として、腎臓病患者のためのアミノ酸インスタント調合物がある。この場合、医学上の理由から、調合物組成に対しては特段の注意が払われねばならない。たとえば、1日あたり3回投与されるときに1回分の服用に含まれる糖の量はできる限り少量でなければならず、また、マンニトール又はソルビトールの含有量は1.5gを超えてはならず、また、クエン酸、酒石酸やそれらの酸性塩などといった有機酸もできる限り少量でなければならず、また、リン酸塩を含む賦形剤も、この観点からは望ましくない。

20

【0034】

必須アミノ酸、すなわちL-バリン、L-イソロイシン、L-チロシン、L-トレオニン、L-メチオニン、L-ロイシンやL-リシンなどが1回分の服用あたりに対応する量だけ存在する必要がある。さらなるアミノ酸、たとえばL-ヒスチジン、L-トリプトファン、L-フェニルアラニンやアスパラギン酸アルギニンなどを添加すると好都合である。1日あたり3回を超える薬用量が必要な場合は、1回分の服用あたり、たとえば、L-ロイシン450mg、L-バリン375mg、L-イソロイシン300mg、L-ヒスチジン325mg、L-チロシン375mg、L-トリプトファン125mg、L-トレオニン325mg、L-メチオニン40mg、L-フェニルアラニン350mg、およびL-リシンアセテート480mgが好都合であることがわかった。

30

【0035】

本発明の上記服用量を含むインスタント顆粒は、50~100mLの水中に容易に懸濁させることができ、甘味料や風味料を同時に用いることで、快適に飲むことができる。腎臓病患者は液体摂取量が限られているので、ごく少量の溶液中、すなわち1回分の服用あたり100mLを超えない量の水の中に良好に懸濁できるインスタント製品を開発する必要があった。本発明による調合物は50mLの水の中にも懸濁可能であるが、これより多量の水中において懸濁の安定性はより優れるので、75mLの水に溶解させることを推奨する。

40

【0036】

水の量の関数としての懸濁の安定性を評価する目的で、単位時間あたりどれくらいの量のアミノ酸が定着するかを測定する実験を行った。以下に示す実施例1にしたがって、各生成物の1ポーチ分を50, 75, 100mLの水の中に入れた。20秒間攪拌し、沈殿物を1~15分後に測定した。使用した容器は、直径25mmの100mL容積のメスシリンダーであった。実験結果を表2に示す。

【0037】

50

【表 2】

表 2

攪拌後の 経過時間 (分)	水 50mL 懸濁高さ 103mm	水 75mL 懸濁高さ 148mm	水 100mL 懸濁高さ 195mm
	沈殿厚み (mm)	沈殿厚み (mm)	沈殿厚み (mm)
1	1	少量	少量
2	2	1	1
5	2	2	1
10	2	3	2
15	3	3	2

10

## 【0038】

表 2 より、懸濁は非常に安定であり、水 50 mL の場合と水 75 mL の場合を比較して、両者にあまり差がないことがわかる。水 100 mL の場合は、それらよりも僅かに良好な結果を示している。生成物をガラス容器中の水 50 mL と水 100 mL 中にて攪拌した場合は、1 分後に少しばかりの沈殿物が形成されるが、20 ~ 25 分後においても、この沈殿物の量は特段増えることはなく、懸濁がわずかに薄片状になっただけであった。

20

## 【0039】

技術的観点から、また味という点から、上記利点は、本発明の調合物とその調製方法のみによって達成されるものである。本発明の構成は以下のようなものである。すなわち、一方で上記した好ましい多量の活性物質によって、他方で特に容易にまた速やかに溶解するキャリア物質、たとえば噴霧乾燥または噴霧顆粒形成されたソルビトール、キシリトール、マンニトール、マルトデキストリン、インスタント糖やグルコースシロップなどによって、2 段階で進めることが必要である。状況に応じて、更なる量の活性物質が適用される場合は、エタノール又はエタノール/水の混合物に基づく第 2 のバインダー溶液を使用すると好都合である。

30

## 【0040】

活性物質適用のためのできるだけ広い表面を与えるために、また、他方で、表面をよく湿らせ、表面の一部を溶解させて、アミノ酸の大部分がキャリア表面に適用されるようにするために、キャリア物質の凝集を防止できるように、調合物の組成や調製方法を選ぶことが必要である。このことは、成分を選択することによって、また本発明による組成によって、達成できる。

## 【0041】

シヨ糖を含む調合物における酸成分は、キャリア物質と混合されないし、また、糖の転化を防止するために、すなわち転化された糖の大きな付着力によるキャリア物質との間の望ましくない付着を防止するために湿っていない。したがって、最終の乾燥前までは、すなわち、ごくわずかの水分と顆粒の付着力が存在している時までは、酸性の成分や可溶性のリシンアセテートは添加されない。これによって、より安定な生成物（製品）を得ることができる。

40

## 【0042】

発明を実施するための最良の形態

## (実施例 1)

微細なマンニトール顆粒 930 g と、微細な結晶質の糖 823 g と、塩化ナトリウム 18 g とを、必要に応じて人工甘味料と共に混合容器、好ましくは真空容器に入れ、混合しな

50

から60 に加熱した。その後、真空を用いて、96%エタノール22 mLを吸引し、上記物質中に分散させた。96%エタノール5.5 mL、水5.5 mL、糖6 gとクエン酸0.4 gからなる溶液を吸引し、分散させた。次いで、所望のアミノ酸混合物1965 gを加えた。

【0043】

その後、水133 mLと糖71 gとクエン酸4.4 gとを含む上記と同じ溶液180 mL (=208.4 g)を、好ましくは真空を用いて吸引して、溶液を分散させ、次いでマルトデキストリン900 gを入れて混合した。物質中に存在する水分のせいでこのマルトデキストリンは表面上溶解し、活性物質の遊離粒子同士を結合させた。次いで、エタノール135 mLと登録商標Epikuron(ホスホリピド)21 gからなる160 mLの溶液を吸引し、物質中に分散させた。最後に、クエン酸/酒石酸混合物246 gと、必要に応じて、たとえば粗粒で可溶性のたとえばL-リシンアセテートといったアミノ酸288 gと、米デンプン30 gと、レモンフレーバー48 gとを導入した。最終的な乾燥の後、顆粒を1.2 mmのふるいにかけた。

10

【0044】

この実験の結果、8.94 gの1回の服用あたり3.75 gのアミノ酸を含むインスタント顆粒が得られ、この顆粒は75 mLの水の中で容易に懸濁でき、良好な味がした。

【0045】

上記のような1回分の服用(1ポーチ、すなわち1サッシュェの内容物)の試料を、17の水75 mL中で30秒攪拌して、その後、懸濁した粒子の粒径を測定した。この懸濁した粒子の粒径分布は、0.3 mm未満のものが80~100重量%、0.09 mm未満のものが40~60重量%、0.01 mm未満のものが5~20重量%であった。

20

【0046】

(実施例2:糖を含まない調合物)

微細なマンニトール顆粒1750 gと、塩化ナトリウム18 gとを、必要に応じて人工甘味料と共に混合容器、好ましくは真空容器に入れ、混合しながら60 に加熱した。その後、真空を用いて、水27 mL、ソルビトール18 g、クエン酸1.1 gからなる溶液40 mLを吸引し、分散させ、次いで、所望のアミノ酸混合物1965 gを加えた。

【0047】

その後、上記と同じ溶液(水145 mLとソルビトール98 gとクエン酸5.4 gとを含む溶液)220 mLを、好ましくは真空を用いて吸引して、溶液を分散させ、次いで、噴霧乾燥したソルビトール800 gを入れて混合した。物質中に存在している水分によって、ソルビトールはは表面上溶解し、活性物質の遊離粒子同士を結合させた。次いで、エタノール130 mLと登録商標Epikuron(ホスホリピド)21 gからなる160 mLの溶液を吸引し、物質中に分散させた。最後に、クエン酸/酒石酸混合物245 gと、必要に応じて、たとえば粗粒で可溶性のたとえばリシンアセテートといったアミノ酸288 gと、レモンフレーバー48 gとを導入した。最終的な乾燥の後、顆粒を1.2 mmのふるいにかけた。

30

【0048】

この実験の結果、8.85 gの1回の服用あたり3.75 gのアミノ酸を含み、かつ糖を含まないインスタント顆粒が得られ、この顆粒は75 mLの水の中で容易に懸濁でき、良好な味がした。

40

【0049】

上記実施例1と実施例2のアミノ酸生成物は、水中に懸濁させて投与することができるのは勿論であるが、この他にも、ソフトドリンクやオレンジジュースに攪拌させて、また、乳製品に添加して投与することもできる。それら投与によって、本生成物は、風味料や甘味料なしで、ミルクやミルク飲料など様々なドリンクに添加することができる。

【0050】

(実施例3:酸化防止剤)

微細なショ糖顆粒500重量部と、噴霧乾燥マンニトール866重量部とサッカリン12

50

重量部とを、混合しながら60 に加熱した。これらのキャリア物質を水30 mLで湿らせた。次いで、50%ビタミンE乾燥粉末1000重量部と10%ベータ-カロチン(嵩密度70 g / 100 mL)120重量部とからなる活性物質を導入した。生成物を乾燥させ、クエン酸100重量部、ビタミンCが150重量部、炭酸ナトリウム25重量部、および所望量のフレーバーとからなる顆粒と混合した。

【0051】

最終的に得られた生成物は、活性物質65重量部とキャリア100重量部とからなり、快適な味をもち、水中で容易に懸濁可能な調合物であった。

【0052】

単なる活性物質の混合物、あるいは賦形剤を含んだ活性物質だけでは、満足な結果が得られなかった。これは、一方では、1回の服用あたりの活性物質の必要とされる含有量均一性が達成できなかったからであり、他方では、生成物が十分な流動性を有しておらず、したがって、1回の服用分のポーチ中に充填することができなかったという理由による。そのうえ、アミノ酸は水中において容易には懸濁せず、凝集して液面上に滞留する。

【0053】

したがって、上記のような問題を解消するために、また、患者の要求分量に応じて容易に計量されて、活性物質の様な投与を可能とするために、顆粒形成が必須である。

【0054】

たとえば、仮に上記実施例1の各成分を単に混合した場合、この混合物の嵩密度は55 g / 100 mLとなり、流動性を有しない。これとは対照的に、本発明にしたがって調製された顆粒化生成物は6~70 g / 100 mLの嵩密度を有しており、従来の調合物充填ラインにおいて、良好にかつ一様に計量され得る。

【0055】

(実施例4)

クエン酸三ナトリウム二水和物457 gと、遊離の流動性の糖1170 gと、燐酸カルシウム一水和物90 gと、塩化ナトリウム50 gと、必要に応じて人工甘味料とを混合容器、好ましくは真空容器に入れ、混合しながら60 に加熱した。その後、真空を用いて、水125 mL、糖80 g、クエン酸5 gからなる溶液182 mL (= 210 g)を吸引し、分散させ、次いで、L-ロイシン800 g、L-バリン400 g、L-イソロイシン400 gを添加した。

【0056】

次いで、噴霧乾燥されたマルトデキストリン850 gを入れて混合した。物質中に存在する水分により、このマルトデキストリンは一部溶解し、露出した活性物質粒子同士を結合させた。次いで、エタノール185 mLとEpikuron(ホスホリピド)25 gとからなる溶液225 mLを吸引し、物質中に分散させた。最後に、クエン酸950 g、必要に応じて、たとえばアスパラギン酸アルギニンなどの可溶性アミノ酸900 g、米デンプン50 g、33%ビタミンB6を4.2 g、レモンフレーバー50 gを導入した。最終乾燥の後、顆粒を1.2 mmのふるいにかけた。

【0057】

以上の手順によって、1回の服用6.34 gあたり、アミノ酸2.5 gを含むインスタント顆粒が得られ、この顆粒は75 mLの水中で容易に懸濁し、かつ良好な味を有していた。

【0058】

(実施例5：異なるキャリア物質の溶解時間)

試験条件：各キャリア物質10 gを、400 mL容積のビーカー中の17 の水100 mLに添加し、電磁攪拌機を用いて500 rpmで攪拌した。溶解を目視で観察した。それぞれの溶解時間を表3に示す。

【0059】

【表3】

10

20

30

40

表 3

キャリア	嵩密度 (g/100mL)	溶解時間 (秒)
第 1 キャリア		
ソルビトール	5 8	9 0
マンニトール (微細顆粒品)	6 2	9 5
水素化マルトース	9 0	2 0 0
ラクトース	6 9	1 2 0
トリクエン酸ナトリウム・2H <sub>2</sub> O	9 5	8 5
第 2 キャリア		
マルトデキストリン (噴霧乾燥品、又は顆粒品)	3 3	5 5
ソルビトール (噴霧乾燥品)	4 5	5 0
マンニトール (噴霧乾燥品)	4 5	5 5
乾燥グルコースシロップ	5 0	4 5
インスタント糖 (噴霧乾燥シヨ糖)	4 5	1 5

## 【 0 0 6 0 】

(比較例 1 : アミノ酸のみの顆粒形成)

アミノ酸の混合物 1 9 6 5 g を調製し、これを混合しながら 6 0 に加熱した。その後、水 1 3 3 mL、シヨ糖 8 9 g、クエン酸 9 . 6 g からなる溶液 2 0 0 mL を添加して、攪拌しながら分散させた。最後に、顆粒を乾燥させた。

## 【 0 0 6 1 】

水中に顆粒を入れた時、上記溶液量では殆ど顆粒形成ができずに、大部分のアミノ酸が水面やガラス表面に残留してしまい、実質的にアミノ酸の懸濁は得られないことがわかった。

## 【 0 0 6 2 】

(比較例 1 a)

溶液の量を 2 倍、すなわち 4 0 0 mL に増やして、上記比較例 1 と同様の実験を行った。実験結果：アミノ酸の顆粒を均一に形成することができなかった。水中に入れた時、一部が水面とガラスの縁に残留し、一部が底に沈み、一部が非常に粗い集合体となって水中に浮かび、この浮かんだ集合体の一部は水面に移動し、他の部分は底に沈んだ。すなわち、均一な懸濁は得られなかった。

## 【 0 0 6 3 】

上記結果に基づいて、実施例 1 記載の Epikuron 溶液 (エタノール 1 5 0 mL と Epikuron (ホスホリピド) 2 1 g) を顆粒に適用した。水中に入れた時、Epikuron なしの実験の場合と類似の状況になったが、粒子を含んだ懸濁が - それらのうち或るものは粗かったが - 得られた。そして、アミノ酸の羊毛のような凝集はなかった。したがって、懸濁挙動に対する懸濁助剤の有利な効果は明らかである。

## 【0064】

(比較例2：キャリアとアミノ酸を共に顆粒化した場合)

マンニトール顆粒930g、微細な結晶質の糖793g、塩化ナトリウム18g、マルトデキストリン900g、必要に応じて人工甘味料、所望のアミノ酸混合物1965g、クエン酸/酒石酸混合物245g、必要に応じて、たとえばリシンアセテートなどの粗粒で可溶性のアミノ酸288gを混合容器、好ましくは真空容器に入れ、混合しながら60に加熱した。

## 【0065】

その後、水288mL、ショ糖153.6g、クエン酸9.6gからなる溶液400mLを、好ましくは真空を用いて吸引し、分散させた。最終乾燥の後、顆粒を1.2mmのふるいにかけた。

実験結果：上記比較例1aと類似の結果であったが、アミノ酸の一部が懸濁した。

## 【0066】

(比較例2a)

エタノール150mLとEpikuron21gからなる溶液を用いて、上記比較例2と同様の実験を行った。

## 【0067】

水中に入れた時と20秒間攪拌した後において、アミノ酸の泡の層が水面に形成され、一部が底に沈み、アミノ酸の一部が懸濁し、粗い粒子が懸濁物中に観察された。

## 【0068】

沈殿速度も測定したが、アミノ酸の一部が水面に残留したので、粒子が異なる構造をもつ故に、沈殿量は有益な情報とはならなかった。

## 【0069】

単位時間あたりどれくらいの量のアミノ酸が定着するかを測定する実験を行った。各生成物の1ポーチ分を50, 75, 100mLの水に入れて、20秒間攪拌し、1~15分後に沈殿を測定した。使用した容器は、直径25mmの100mL容積のメスシリンダーであった。実験結果を表4に示す。

## 【0070】

## 【表4】

表4

攪拌後の 経過時間 (分)	水 50mL 懸濁高さ 104mm	水 75mL 懸濁高さ 147mm	水 100mL 懸濁高さ 187mm
	沈殿厚み (mm)	沈殿厚み (mm)	沈殿厚み (mm)
1	2	1	1
2	2	1	2
5	3	2	2
10	4	3	2
15	4	3	2

## 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 31/51 (2006.01)		A 6 1 K 31/51
A 6 1 K 31/525 (2006.01)		A 6 1 K 31/525
A 6 1 K 31/593 (2006.01)		A 6 1 K 31/593
A 6 1 K 31/714 (2006.01)		A 6 1 K 31/714
A 6 1 K 33/00 (2006.01)		A 6 1 K 33/00
A 6 1 K 33/26 (2006.01)		A 6 1 K 33/26
A 6 1 K 33/30 (2006.01)		A 6 1 K 33/30
A 6 1 K 33/32 (2006.01)		A 6 1 K 33/32
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26 (2006.01)		A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36 (2006.01)		A 6 1 K 47/36
A 6 1 P 3/02 (2006.01)		A 6 1 P 3/02

- (56) 参考文献 国際公開第 9 9 / 0 0 6 0 3 8 ( W O , A 1 )  
 特表昭 6 2 - 5 0 1 2 1 0 ( J P , A )  
 特表昭 6 2 - 5 0 1 4 2 1 ( J P , A )  
 特開昭 5 2 - 0 8 3 9 1 6 ( J P , A )

## (58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/16  
 A61K 31/07  
 A61K 31/198  
 A61K 31/355  
 A61K 31/375  
 A61K 31/4415  
 A61K 31/51  
 A61K 31/525  
 A61K 31/593  
 A61K 31/714  
 A61K 33/00  
 A61K 33/26  
 A61K 33/30  
 A61K 33/32  
 A61K 47/10  
 A61K 47/26  
 A61K 47/36  
 A61P 3/02