

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年3月5日 (05.03.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/028649 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/198 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 3/02* (2006.01)

区長曾根町 130-42-305 株式会社 P S & T 内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/065500

(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).

(22) 国際出願日:

2008年8月29日 (29.08.2008)

(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.

(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2007-225585 2007年8月31日 (31.08.2007) JP

(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).

(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 1 5 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): 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). 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). 綿野 哲
(WATANO, Satoru) [JP/JP]; 〒5918025 大阪府堺市北

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: METHOD FOR REDUCTION IN VOLUME OF SOLID PREPARATION HAVING HIGH AMINO ACID CONTENT

(54) 発明の名称: アミノ酸高含量固形製剤の低容量化製法

(57) Abstract: Disclosed are: a method for further reducing the volume of an amino acid preparation whose amount of intake per unit time has been increasing; and a preparation. Specifically disclosed are: a method for producing a solid preparation comprising an amino acid as an active ingredient, which comprises the steps of charging a powder comprising the amino acid and a binder into a vessel and kneading and granulating the mixture in one step in the vessel; and a solid preparation having a high amino acid content, which is produced by the method.

(57) 要約: 1回の摂取量が増大しつつあるアミノ酸製剤のさらなる低容量化方法および製剤の提供。アミノ酸を有効成分とする固形製剤の製造方法であって、アミノ酸を含有する粉体および結合剤を容器に収容し、当該容器内で一工程で混練および造粒する工程を含む製造方法、ならびに前記製造方法により製造されるアミノ酸高含量固形製剤。

WO 2009/028649 A1

明 細 書

アミノ酸高含量固形製剤の低容量化製法

技術分野

[0001] 本発明は、アミノ酸高含量固形製剤の低容量化製法に関する。詳しくは、イソロイシン、ロイシンおよびバリンの分岐鎖アミノ酸の低容量化固形製剤の製造方法および当該固形製剤に関する。

背景技術

[0002] アミノ酸を有効成分とする経口固形製剤は、効能、効果および機能を十分に発揮するために多量のアミノ酸を含有しており、そのため1回に服用する製剤量も多くなる傾向がある。アミノ酸製剤の服用感を良くするために、味を調整したり、服用性を改善する添加物を多量に使用したり、粒子径を大きくしたり、また容量をなるべく小さくするよう工夫がなされているが、かかる改良点は、商品化との関係で限界がある。

[0003] イソロイシン、ロイシンおよびバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を有効成分として含む医薬用製剤は、肝疾患等に有効な治療薬である。この3種の分岐鎖アミノ酸は、強い苦味と特有のアミノ酸臭があることに加えて1回の服用量が多いことから、製剤化に当たっては、苦味や臭いの低減と1回服用量の低容量化が課題となっている。特に容量については、服用感との相関が強いと言われており、攪拌造粒法による分岐鎖アミノ酸の低容量化技術(特許文献1)が開発され、特許されているが、さらなる低容量化が望まれている。

特許文献1:特許第3368898号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、1回の摂取量が増大しつつあるアミノ酸製剤のさらなる低容量化手段および製剤の提供である。

課題を解決するための手段

[0005] 攪拌造粒法は、顆粒の製造分野においては一般的な製法である。攪拌造粒機の一般的な構造は、造粒容器底部に3枚の羽根を有するアジテーターが設置されてお

り、アジテーターの回転によりせん断力が発生し、それが攪拌および転動作用を奏し、チョッパーの回転と併せて造粒、圧密化、球形化が進行する。しかしながら、このような攪拌造粒機の構造上、これらの作用を強化させるために回転速度を増加させていくと、力の作用が下から上に向かうため粉体層の浮き上がりが生じ、造粒物とアジテーターの接触頻度が低下する。接触頻度の低下は、せん断、攪拌および転動作用を低減させ、造粒が進行しなくなる。また、高速の回転速度によって造粒物を解砕する現象も発生する場合がある。そのため、攪拌造粒法では、かかる作用に限界があり、劇的な低容量化も困難である。さらに、一般に、攪拌造粒機の運転条件の許容幅は狭く、安定製造に懸念がある。

[0006] 本発明者らは、アミノ酸高含量製剤のさらなる低容量化を実現させるために高速混練造粒機に着目した。本発明の実施例で使用した混練造粒機では、パン生地などの混練機に使用される輪をねじった型のアジテーターが造粒容器の上部に設置されており、その回転により、下方向に力がかかり、造粒物が押し付けられることにより混練され、粉体層が浮き上がることなく、チョッパーの回転と併せて、均一かつ効率的に造粒、圧密化、球形化される。このことから、混練造粒機のアジテーターは攪拌造粒機のアジテーターよりも強いせん断力を有していることがわかる。本発明者らは、鋭意検討した結果、アミノ酸高含量顆粒製剤において、この強いせん断力を有する高速混練造粒機を採用することにより、一般的な攪拌造粒機に比べて、より低容量化が可能であることを見出した。即ち、本願発明は、以下に示す通りである。

[0007] [1]アミノ酸を有効成分とする固形製剤の製造方法であって、アミノ酸を含有する粉体および結合剤を容器に収容し、当該容器内で一工程で混練および造粒する工程を含む製造方法。

[2]前記混練および造粒工程が30分以内で行われ、乾燥後の造粒物の比容積が1.5mL/g以下である、前記[1]に記載の製造方法。

[3]前記固形製剤が50質量%以上のアミノ酸を含有し、かつ当該アミノ酸の1回摂取量が1g以上である、前記[1]または[2]に記載の製造方法。

[4]前記固形製剤が90質量%以上の、イソロイシン、ロイシンおよびバリンから選ばれる分岐鎖アミノ酸を少なくとも1種含有するものである、前記[1]～[3]いずれかに

記載の製造方法。

[5]前記混練および造粒工程が酸の存在下で行われる、前記[1]～[4]いずれかに記載の製造方法。

[6]前記酸が、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、酢酸、炭酸、リン酸、塩酸およびアスコルビン酸からなる群より選ばれる少なくとも1種である前記[5]に記載の製造方法。

[7]固形製剤が顆粒剤である前記[1]～[6]いずれかに記載の製造方法。

[8]前記[1]～[7]いずれかに記載の製造方法により製造されるアミノ酸高含量固形製剤。

[9]1回摂取量として3g以上のアミノ酸を含有するものである、前記[8]に記載の固形製剤。

発明の効果

[0008] 本発明の固形製剤の製造方法は、アミノ酸を含有する粉体を一工程で混練および造粒する工程を特徴とするものであるから、迅速かつ簡便に低容量のアミノ酸高含量の固形製剤を歩留まりよく製造することができる。本発明の固形製剤は、高速混練造粒法により製造されたことを特徴とするものであるから、従来よりも低容量化が実現されており、有効成分のアミノ酸の摂取量の増大に柔軟に対応可能な固形製剤を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 本発明において、「固形製剤」とは、第15改正日本薬局方(以下、単に「日本薬局方」と称する)に規定されている顆粒剤、散剤、丸剤、錠剤、トローチ剤およびカプセル剤を含むとともに、当該製剤を作るために使用される造粒物(顆粒)も包含するものである。

[0010] 本発明の好ましい固形製剤である「顆粒剤」とは、日本薬局方に規定されている顆粒剤である。

[0011] 本発明の有効成分である「アミノ酸」は、タンパク質を構成するアミノ酸およびタンパク質を構成しないアミノ酸を含む。タンパク質を構成するアミノ酸としては、脂肪族アミノ酸(グリシン、アラニン)、分岐鎖アミノ酸(イソロイシン、ロイシン、バリン)、ヒドロキシアミノ酸(セリン、トレオニン)、酸性アミノ酸(アスパラギン酸、グルタミン酸)、アミド型

アミノ酸(アスパラギン、グルタミン)、塩基性アミノ酸(リジン、ヒドロキシリジン、アルギニン、ヒスチジン)、含硫アミノ酸(システイン、シスチン、メチオニン)、芳香族アミノ酸(フェニルアラニン、チロシン)、複素環式アミノ酸(トリプトファン、ヒスチジン)、イミノ酸(プロリン、4-ヒドロキシプロリン)が挙げられる。タンパク質を構成しないアミノ酸としては、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、ホモシステイン、オルニチン、5-ヒドロキシトリプトファン、3, 4-ジヒドロキシフェニルアラニン、トリヨードチロニン、チロキシンなどが挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0012] アミノ酸は、L-体、D-体、DL-体のいずれの光学異性体も使用可能であるが、好ましくは、L-体、DL-体であり、さらに好ましくは、L-体である。本発明においては、特記しない限り、アミノ酸はL-体またはDL-体を意味する。

[0013] アミノ酸は、遊離体のみならず、塩の形態でも使用することができる。塩の形態としては、酸付加塩や塩基との塩等を挙げることができ、医薬上許容される塩を選択することが好ましい。

アミノ酸に付加して医薬上許容される塩を形成する酸としては、例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、リン酸等の無機酸；酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、モノメチル硫酸等の有機酸が挙げられる。

アミノ酸と医薬上許容される塩を形成する塩基の例としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属の水酸化物または炭酸化物、あるいはアンモニア等の無機塩基；エチレンジアミン、プロピレンジアミン、エタノールアミン、モノアルキルエタノールアミン、ジアルキルエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が挙げられる。

[0014] また、アミノ酸は、アミノ酸誘導体であってもよい。アミノ酸誘導体とは、アシルアミノ酸、アミノ酸エステルのように、アミノ酸の一部がアシル化やエステル化で修飾されたものを包含し、タウリン等の含硫アミノ酸誘導体も含まれるが、これに限定されるものではない。

[0015] さらに、アミノ酸は、ペプチド、ジ、およびトリペプチド類や、生体ホルモンおよびその誘導体および動植物蛋白の部分分解物等のペプチドであってもよく、例えばアスパルテーム、ポリリジン、ポリアルギニン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸などが

挙げられるが、これに限定されるものではない。

- [0016] 本発明における「アミノ酸」とは、かかる塩、ペプチドおよびアミノ酸誘導体をも包含する概念である。
- [0017] 有効成分アミノ酸を50質量%以上含有する固形製剤の場合、後述する本発明の製造方法に従って造粒することにより比容積が低減され、多量(1回摂取量として1g以上、好ましくは3g以上、より好ましくは4g以上)のアミノ酸の摂取を要する対象にとって、服用感の向上した固形製剤を提供できるので好ましい。
- [0018] 有効成分アミノ酸を90質量%以上含有し、かつ当該アミノ酸がイソロイシン、ロイシンおよびバリンから選ばれる分岐鎖アミノ酸を少なくとも1種、好ましくは2種、より好ましくは3種含有する固形製剤の場合、後述する本発明の製造方法に従って造粒することにより比容積が低減され、多量(1回摂取量として1g以上、好ましくは3g以上、より好ましくは4g以上)の分岐鎖アミノ酸の摂取を要する対象にとって、服用感の向上した固形製剤を提供できるのでより好ましい。
- [0019] 前記アミノ酸の中でも、イソロイシンは、一般的に発酵法で製造されている粒度が1 mm以下の粒子で、日本薬局方の規格を満たすものが使用されるが、それに限るものではない。ロイシンは、一般的に発酵法または抽出法で製造されている粒度が1 mm以下の粒子で、日本薬局方の規格を満たすものであるが、それに限るものではない。また、バリンとしては、一般的に発酵法もしくは合成法で製造されている粒度が1 mm以下の粒子で、日本薬局方の規格を満たすものが使用されるが、それに限るものではない。
- [0020] 分岐鎖アミノ酸を例にとると、3種の分岐鎖アミノ酸の粒度は、10～1000 μ mの粒子混合物を粉体原料として造粒することが好ましい。より好ましくは粒度100 μ m～800 μ mであり、さらにより好ましくは粒度150 μ m～500 μ mである。他のアミノ酸も、分岐鎖アミノ酸に準じて適宜粒度を設定することができる。
- [0021] 造粒に使用するアミノ酸の粒子の粒度の調整方法には特に制限はなく、通常の粉砕法が採用される。粉砕に使用できる粉砕機としては、ハンマーミル等の衝撃式(高速回転式)粉砕機、ボールミル等のタンブラー式(媒体式)粉砕機およびジェットミル等の流体式(気流式)粉砕機等が挙げられる。

- [0022] 本発明の固形製剤がイソロイシン、ロイシンおよびバリンからなる3種の分岐鎖アミノ酸を含む場合、その配合割合は質量比で、イソロイシン／ロイシン／バリン＝1／1.9～2.2／1.1～1.3が推奨される。
- [0023] 本発明の固形製剤の製造に際しては、結合剤を使用する。結合剤としては、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、アラビアゴム、ゼラチン等の天然高分子類等の日本薬局方あるいは医薬品添加物規格等の規格を満たしている医薬用として使用できるものであれば特に制限なく使用できる。また、その使用量も通常の造粒が可能な範囲であれば良い。
- [0024] 造粒の際に好適に使用される酸としては、医薬品として添加することが可能な酸であればどれでもよいが、風味の観点から見て、有機酸の中では酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、酢酸が好ましく、無機酸の中では塩酸、炭酸、リン酸が好ましい。これらの酸の中から1種を用いてもよく、2種以上を組合わせて用いてもよい。酸の添加量に特に制限はなく、一般的には原料混合物中0.1～5質量%の範囲で適宜添加される。酸は、水溶液として単独でアミノ酸混合物に添加されてもよいし、結合剤のような他の添加物と一緒に添加されてもよい。
- [0025] 本発明の固形製剤は、結合剤以外に、医薬として許容され得る担体を配合して造粒してもよい。担体としては、例えば、賦形剤、希釈剤、崩壊剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤(例、メントール、レモンフレーバー)、甘味剤(例、サッカリンナトリウム、アスパルテーム)、可溶化剤、溶剤(例、滅菌水、一価または多価アルコール)等が挙げられる。
- [0026] また、本発明の固形製剤を厚生労働省の規定する保健機能食品などの飲食品として提供することも可能であり、この保健機能食品には、特定の用途に用いるものであるという表示を付した飲食品、特に特定保健用食品、栄養機能食品なども含まれる。さらに、本発明の固形製剤を食品補助剤として利用することも可能である。本発明における食品補助剤とは、食品として摂取されるもの以外に栄養を補助する目的で摂

取されるものをいい、栄養補助剤、サプリメント(特にダイエタリーサプリメント)などもこれに含まれる。

- [0027] 本発明の固形製剤の製造方法は、混練造粒機を使用して行うことができる。混練造粒機は、粉体、結合剤およびその他の原料を容器に収容し、当該容器内で一工程で混練および造粒が進行する装置であればよく、特に高速混練造粒機が好ましく用いられる。高速混練造粒機の例として、国際公開第2006/085677号に記載された混練造粒機(株式会社品川工業所製のトリプルマスターTMGシリーズとして市販されている)が挙げられる。高速混練造粒機では、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行われる。前記トリプルマスターTMGは、パン生地などの混練機に使用される輪をねじった型のアジテーターが、造粒容器の上部に設置されており、その回転により、下方向に力がかかり、造粒物が練るように押し付けられ、粉体層が浮き上がることなく、チョッパーの回転と併せて、均一かつ効率的に造粒、圧密化、球形化されることから、攪拌造粒法のアジテーターよりも強いせん断力を有している。アミノ酸高含量固形製剤の製造において、前記高速混練造粒機を採用することにより、一般的な攪拌造粒機に比べて、より低容量化が可能である。
- [0028] 前記混練および造粒工程は、通常30分以内で行われ、好ましくは25分以内、より好ましくは20分以内である。
- [0029] 前記造粒工程で得られた造粒物は、必要に応じて乾燥させることができる。乾燥工程は混練造粒機内で、または、流動層乾燥機もしくは棚段乾燥機により行うことができる。
- [0030] 乾燥後の造粒物は顆粒として得られる。得られた顆粒は、単独でまたは他の顆粒成分と混合して顆粒剤として用いることができる。さらに、常法により、散剤、丸剤、錠剤、トローチ剤およびカプセル剤に成型することができる。
- [0031] 本発明の固形製剤については、苦味のマスキングなどの目的のためにさらにコーティングを行うことができる。

[0032] 本発明の製造方法により得られた造粒物の乾燥後の比容積は、1.5mL/g以下であることが好ましく、より好ましくは1.4~1.5mL/gである。ここで、比容積とは、嵩密度の逆数を指す粗比容のことである。嵩密度は、測定顆粒を上部約15cmから軽く振りながら落下させ、容量が100mLの容器に充填された顆粒質量を量り、100mL中の顆粒質量から嵩密度を算出する。比容積は、嵩密度の逆数を算出して得られる値である。

[0033] 特に、アミノ酸の含量が50質量%を超え、1回の摂取量が1gを超える製剤の場合、比容積を1.5mL/g以下にすると、製剤の嵩密度が高くなり、経口摂取する際に嚥下が容易となり、良好な服用感が得られる。

[0034] さらに、有効成分のアミノ酸が前記分岐鎖アミノ酸であり、その含量が90質量%を超える製剤の場合、有効成分質量として1回当たり3g以上の摂取が見込まれるので、比容積を1.5mL/g以下にすると、製剤の嵩密度が高くなり、経口摂取する際に嚥下障害が起こりにくく、服用感が低下しない。

実施例

[0035] 本発明の具体例を以下に実施例として示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0036] 各実施例において、使用した原料分岐鎖アミノ酸の粒径は以下の方法で測定した数値である。ふるい分け粒度分布測定器(セイシン企業製、RPS-95C)を用い、直径75mm、目開き850、500、355、250、180、150、106、75 μ mの篩を用い、測定顆粒約5gを、受け器を一番下とし下から目開きが細かい篩の順に重ね一番上の850 μ m篩上にのせ、5分間、音波および振動により振とうする。振とう後、各篩上顆粒質量を量り、篩上質量換算粒度分布(%)を算出する。得られた結果を正規対数確率分布により平均粒子径(メジアン径)を算出する。

[0037] [実施例1]

あらかじめ粗粉碎された3種の分岐鎖アミノ酸(質量比でロイシン:イソロイシン:バリン=2:1:1.2)800gを混合し、メジアン径250 μ mの分岐鎖アミノ酸混合物を得た。これに表1記載の組成からなる結合液を加えて、高速混練造粒機(トリプルマスターTMG-5、品川工業所社製)に投入し、公転26rpm、アジテーター自転500rpm、チ

チョッパー自転3914rpmで20分間造粒した。得られたウェットな造粒物を、フローコーターFLO-5(フロイント産業社製)で給気温度80℃で乾燥することにより乾燥顆粒を得た。乾燥後の顆粒の比容積は、1.5mL/gであった。

[0038] [比較例1]

実施例1と同様のあらかじめ粗粉碎された3種の分岐鎖アミノ酸(質量比でロイシン:イソロイシン:バリン=2:1:1.2)2300gを混合し、メジアン径250 μ mの分岐鎖アミノ酸混合物を得た。これに表1記載の組成からなる結合液を加えて、攪拌造粒機(ハイスピードミキサーFS-10、深江パウテック社製)に投入し、アジテーター300rpm、チョッパー3600rpmで10分間造粒した。得られたウェットな造粒物を、フローコーターFLO-5(フロイント産業社製)で給気温度80℃で乾燥することにより乾燥顆粒を得た。乾燥後の顆粒の比容積は、1.6mL/gであった。なお、10分間以上の造粒では、造粒物の破碎が起こり粉化したため、顆粒の適合基準に適合しなかった。

[0039] [表1]

結合液組成

	実施例 1	比較例 1
	混練造粒	攪拌造粒
ポリビニルピロリドン (PVP)	8.1 g	23.2 g
ポリビニルアルコール (PVA)	6.6 g	19.1 g
酒石酸	4.0 g	11.6 g
サッカリンナトリウム	3.4 g	9.9 g
水	114.8 g	330.0 g

産業上の利用可能性

[0040] 本発明によれば、高密度の高いアミノ酸固形製剤およびその製造方法を提供し、アミノ酸の高含量化に柔軟に対応することができる。

[0041] 本出願は、日本で出願された特願2007-225585(出願日:2007年8月31日)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。

請求の範囲

- [1] アミノ酸を有効成分とする固形製剤の製造方法であって、アミノ酸を含有する粉体および結合剤を容器に収容し、当該容器内で一工程で混練および造粒する工程を含む製造方法。
- [2] 前記混練および造粒工程が30分以内で行われ、乾燥後の造粒物の比容積が1.5 mL/g以下である、請求項1に記載の製造方法。
- [3] 前記固形製剤が50質量%以上のアミノ酸を含有し、かつ当該アミノ酸の1回摂取量が1g以上である、請求項1または2に記載の製造方法。
- [4] 前記固形製剤が90質量%以上の、イソロイシン、ロイシンおよびバリンから選ばれる分岐鎖アミノ酸を少なくとも1種含有するものである、請求項1～3いずれかに記載の製造方法。
- [5] 前記混練および造粒工程が酸の存在下で行われる、請求項1～4いずれかに記載の製造方法。
- [6] 前記酸が、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、酢酸、炭酸、リン酸、塩酸およびアスコルビン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に記載の製造方法。
- [7] 固形製剤が顆粒剤である請求項1～6いずれかに記載の製造方法。
- [8] 請求項1～7いずれかに記載の製造方法により製造されるアミノ酸高含量固形製剤。
- [9] 1回摂取量として3g以上のアミノ酸を含有するものである、請求項8に記載の固形製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/065500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/198(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61P3/02(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, A61K9/16, A61K47/12, A61P3/02

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	JP 2004-81010 A (Fanci Corp.), 18 March, 2004 (18.03.04), example 1 (Family: none)	1-9
X A	JP 2003-212768 A (Ajinomoto Co., Inc.), 30 July, 2003 (30.07.03), Claims 1 to 10 & US 2005/0003015 A1 & EP 1475089 A1 & WO 2003/061646 A	8-9 1-7
A	JP 9-278534 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 28 October, 1997 (28.10.97), Full text (Family: none)	1-9

☒ 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
11 September, 2008 (11.09.08)Date of mailing of the international search report
22 September, 2008 (22.09.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/065500

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/85677 A1 (SHINAGAWA MACHINERY WORKS CO., LTD.), 17 August, 2006 (17.08.06), Full text & EP 1846147 A	1-9

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, A61K9/16(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61P3/02(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, A61K9/16, A61K47/12, A61P3/02

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 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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	JP 2004-81010 A（株式会社ファンケル）2004.03.18, 実施例1（ファミリーなし）	1-9
X A	JP 2003-212768 A（味の素株式会社）2003.07.30, 請求項1-10 & US 2005/0003015 A1 & EP 1475089 A1 & WO 2003/061646 A	8-9 1-7
A	JP 9-278534 A（松下電器産業株式会社）1997.10.28, 全文（ファミリーなし）	1-9

☒ 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

1 1 . 0 9 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 2 . 0 9 . 2 0 0 8

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100-8915

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）

長部 喜幸

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

3 2 2 9

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
A	WO 2006/85677 A1 (SHINAGAWA MACHINERY WORKS CO., LTD) 2006.08.17, 全文 & EP 1846147 A	1-9